

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГЛАЗОВА Татьяна Геннадьевна

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

14.01.08. — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
РЫВКИН Аркадий Исаакович

Иваново – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ. УЧАСТИЕ КЛЕТОК КРОВИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (обзор литературы)	12
1.1. Патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы у детей	12
1.2. Участие клеток крови в патогенетических реакциях при бронхолегочной патологии у детей	18
1.2.1. Эритроцитарная система	18
1.2.2. Изменения клеток белой крови	23
1.2.3. Состояние тромбоцитов в норме и при патологии органов дыхания	30
1.3. Морфофункциональное состояние эндотелия	35
1.4. Система лечебно-профилактических и организационно- методических мероприятий при бронхиальной астме у детей на современном этапе	42
Глава 2. МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	48
2.1. Методы и объем исследования	48
2.2. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы у детей	56

Глава 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	73
3.1. Изменения морфометрических параметров красных клеток периферической крови	73
3.2. Состояние функциональной активности эритроцитов	83
Глава 4. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	97
Глава 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	116
5.1. Морфофункциональные свойства тромбоцитов	116
5.2. Структурно-функциональные особенности эндотелия	131
Глава 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРСИСТИРОВАНИИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ	144
6.1. Анализ функциональных взаимосвязей структурно- метаболических показателей клеток крови и эндотелия с маркерами респираторной активности легких и аллергического воспаления	144
6.2. Системный анализ участия клеток крови и эндотелия в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при бронхиальной астме у детей	155

Глава 7. СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ	167
7.1. Диагностическая и информативная значимость структурно-метаболических показателей клеток крови и эндотелия в диагностике периода, степени тяжести бронхиальной астмы	167
7.2. Сравнительная эффективность различных терапевтических комплексов в коррекции нарушений морфофункциональных свойств клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме ...	179
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	189
ВЫВОДЫ	225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	228
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	229
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	231

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Заболевания респираторного тракта, в частности бронхиальная астма (БА), приобретают в настоящее время большое медико-социальное значение, обусловленное высокой распространенностью у детей, а также тенденцией последних лет к ее более тяжелому течению [18, 65, 139, 231].

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 проблема совершенствования мер профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает первостепенное значение [27, 101].

В последние годы показано, что цепь иммунологических реакций включает в себя ряд звеньев, которые первоначально не рассматривались в качестве компонентов иммунного ответа [12, 27]. В связи с этим в патогенезе воспаления при астме принимают участие многие клетки, среди которых наряду с лейкоцитами особое место занимают эритроциты, тромбоциты и эндотелиоциты.

Известно, что воспаление – это ответ клеточных элементов крови и сосудистой стенки на патогенный фактор, предназначенный для его устранения. Поэтому клетки крови и эндотелиоциты – это 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 [140]. В рамках этой проблемы особый интерес представляет изучение роли этих клеточных элементов в

развитии иммунных реакций, лежащих в основе гиперчувствительности и межклеточных взаимодействий, которые обуславливают возникновение и персистирование воспаления в респираторном тракте [23].

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 нуждаются в уточнении механизмы межсистемных взаимодействий, определяющих кооперативный ответ клеток крови и эндотелиального звена регуляции системного и регионального кровотока, участвующих в поддержании воспалительных реакций в бронхах [7, 130, 157].

Остается неясным, какие клеточные элементы являются ведущими в сложной иерархии межклеточных взаимоотношений в процессе клеточных коопераций динамично изменяющегося воспалительного процесса. Кроме того, представляет интерес верификация участия изучаемых клеток крови и эндотелия в адаптационных и дезадаптационных изменениях при персистировании воспаления и респираторной дисфункции и определения морфофункциональных диагностических критериев периода и степени тяжести БА у детей. Роль этих механизмов в процессе пролонгирования БА до сих пор остается предметом интенсивного изучения.

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 эндотелийзависимого 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 клинко-функционального анализа выявленных изменений и систематизировать их диагностические критерии.
5. Установить информационную значимость изменений морфофункционального профиля клеток крови и эндотелийзависимого 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

В настоящей работе впервые в педиатрии:

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 альтерации 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.

**Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ. УЧАСТИЕ КЛЕТОК КРОВИ
И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ
В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ
ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ.
ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1. Патогенетические механизмы
развития бронхиальной астмы у детей**

Изучение вопросов патогенеза бронхиальной астмы (БА) имеет приоритетное значение в разработке концепции профилактики, диагностики и лечения этого заболевания [26, 27, 207]. Углубление и расширение представлений о патогенетических особенностях БА является основой профилактически и терапевтических мероприятий, способствующих предотвращению ее прогрессирования.

В настоящее время концепция патогенеза БА направлена в сторону неинфекционного аллергического характера воспаления в респираторном тракте, обуславливающего эпизоды бронхиальной обструкции и гиперреактивности бронхов [12, 25, 26, 27, 230, 241].

В основе определения БА лежит представление о заболевании, обусловленном персистирующим аллергическим воспалением бронхиального дерева, сопровождающегося эпизодами затрудненного дыхания или удушья в результате бронхиальной обструкции, гиперреактивности бронхов, гиперпродукции слизи, отека стенки бронхов. У детей раннего возраста в связи анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания бронхоспазм обычно не является ведущим механизмом обострения БА. Преобладают отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция слизи [97, 123, 152, 210].

Воспаление при БА у детей основывается на иммуноопосредованных реакциях с участием разнообразных клеток и их медиаторов [12, 26, 27, 116, 179, 215, 232, 238, 253, 265].

Формирование аллергического процесса в респираторном тракте связано с развитием реализуемых через IgE механизмов воспаления, составляющего основу патогенеза БА. Непосредственными участниками этих процессов являются лимфоциты (Т-хелперы), синтезирующие специфические цитокины, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-5, которые выполняют приоритетную функцию в формировании воспаления аллергической природы [12, 138, 335].

Центральными клетками, координирующими активность аллергического процесса в бронхах, являются тучные клетки, выделяющие провоспалительные медиаторы, которые способствуют привлечению в очаг клеток-эффекторов, обеспечивающих персистирование воспаления в респираторном тракте [12, 269].

Таким образом, патогенез БА представлен реакциями антигена (аллергена) со специфическим антителом, фиксированным на тучной клетке в слизистой оболочке дыхательных путей. В результате образуется комплекс антиген — антитело, под действием которого происходит дегрануляция тучных клеток и запускается каскад иммунобиохимических реакций, приводящих к выбросу в кровь преформированных медиаторов (ранее синтезированных и накопленных в клетке биологически активных веществ), главным образом гистамина, и синтезу новых биологически активных веществ — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО α . Выделяемые тучной клеткой вещества обуславливают реализацию патофизиологических эффектов ранней фазы аллергической реакции: бронхоспазм, отек слизистой оболочки, гиперсекрецию слизи и повышение проницаемости сосудов [349]. Лейкотриен В4 и фактор активации тромбоцитов обуславливают пролонгированную активацию Т-лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов, развитие воспаления и отсроченной аллергической реакции. Уровни лейкотриенов С4 и D4, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов, напрямую связаны с тяжестью БА.

В качестве приоритетного медиатора межклеточного взаимодействия в каскаде аллергических реакций является фактор активации тромбоцитов [329], потенцирующий гиперагрегацию тромбоцитов, миграцию лейкоцитов, нарушение межклеточной кооперации, гиперреактивность бронхов.

Указанные биологически активные вещества, обладающие провоспалительным и хемоаттрактантным действием, вызывают аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей; активную миграцию в очаг воспаления эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов и других клеток [51, 179, 315].

Типичными признаками воспалительного ответа [27, 256, 261, 285] являются отек слизистой бронхов, сокращение гладкой мускулатуры и гиперсекреция слизи. Указанные патофизиологические процессы обусловлены активацией лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и тучных клеток, которые синтезируют провоспалительные медиаторы и цитокины, повышающие экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, трансмиграцию клеток-эффекторов в слизистую оболочку, усиливая воспалительные реакции [240, 261, 316].

Активное участие лимфоцитов в аллергическом воспалении обусловлено не инфекционной природой воспаления, а действием фактора хемотаксиса тучных клеток и макрофагов [27].

Результаты, полученные в предыдущих работах О. В. Кузнецовой (2002), Л. Б. Ворониной (2007) доказали повышенную способность лейкоцитарных клеток к индуцированной и спонтанной адгезии [40, 96].

Основные представители трансмембранных рецепторов в легких — β_2 -адренорецепторы. Они присутствуют на всех уровнях респираторного тракта. Глюкокортикостероиды повышают экспрессию β_2 -адренорецепторов за счет усиления транскрипции соответствующих генов. В малых дозах глюкокортикостероиды могут предотвратить дисрегуляцию β_2 -адренорецепторов, развивающуюся в результате постоянного применения β_2 -адреномиметиков. В результате воспаления слизистой респираторного тракта развивается нарушение β -адренергической рецепции. Разбалансировка в этой системе способствует накоплению цГМФ и уменьшению продукции цАМФ,

кумуляции ионов кальция развитию спазма бронхов [264]. Не вызывает сомнения тот факт, что в персистировании воспаления и гиперреактивности бронхов большое значение имеет нарушение кальциевого гомеостаза [2, 178, 204].

Персистирующая гипоксия запускает самоподдерживающийся каскад свободнорадикального окисления липидов и подавляет активность антиоксидантной защиты [120, 181, 207]. Немаловажное значение в пролонгировании воспаления в респираторном тракте и бронхиальной недостаточности имеют нарушения сурфактантной системы [11].

В последнее время все большее значение в качестве биомаркера аллергического воспаления бронхов придается уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе. Источником оксида азота служат вовлеченные в аллергическое воспаление эпителиальные клетки. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе тесно коррелирует с количеством эозинофилов в слизистой оболочке бронхов [90].

Являясь маркером активности аллергического воспаления, оксид азота [103, 109, 113, 234, 283] принимает участие как в координировании кооперации клеток, так и в общепатологических реакциях: регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, нейротрансмиссии, регуляции агрегации тромбоцитов и др. [63, 109, 219].

Показано, что при атопической БА у детей отмечается повышение уровня этого маркера во всех биологических средах, в том числе в конденсате выдыхаемого воздуха [103].

Многочисленные исследования доказали наличие вентиляционно-перфузионных нарушений при БА у детей, которые способствуют уменьшению эффективности функционирования респираторного аппарата и углублению ремоделирования бронхов [7], которое усугубляет респираторную дисфункцию [280].

Персистирующее аллергическое воспаление в респираторном тракте обуславливает развитие морфологических изменений стенки бронхов, гипертрофию гладкомышечных элементов, утолщение базальной мембраны, умень-

шение эластичных свойств сосудов, накопление коллагеновых волокон, увеличение количества бокаловидных клеток [179]. Указанные патогенетические изменения сохраняются и в интервалах между обострениями.

Ремоделирование бронхов обусловлено повреждением эпителия слизистой бронхов, нарушением его восстановления, активной выработкой факторов роста, источниками которых являются клетки-эффекторы воспаления, что наблюдается даже на ранних стадиях болезни.

Важная роль в патогенезе БА отводится нервной системе, регулирующей тонус бронхов посредством синтезируемых в ней нейропептидов: субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида (VIP), нейрокинов, кальцитонина [12, 239].

Нейропептиды (субстанция Р, VIP-система) могут модулировать межклеточные взаимодействия с холинергическими нервами, тучными клетками, поддерживая воспаление в респираторном тракте [12, 239].

Субстанция Р — нейротрансмиттер нехолинергических возбуждающих нервных волокон — является основным медиатором нейрогенного воспаления, вызывающим разнообразные патологические реакции: гиперсекрецию слизи, отек, бронхоспазм.

Следует отметить, что нейрогенное воспаление усугубляет развившееся аллергический процесс в результате вышеописанной реакции антиген — антитело. Многие неспецифические стимулы провоцируют рефлекторный бронхоспазм с участием сенсорных окончаний, высвобождающих субстанцию Р. Обострение БА у детей, как правило, сопровождается повышением содержания этого вещества в плазме крови.

Большую роль в патогенезе БА играет дисбаланс симпатических и парасимпатических влияний, нарушение в психологическом статусе [108, 237]. При этом заболевании у детей регистрируются изменения на электроэнцефалограмме, отражающие вовлечение в патологический процесс гипоталамических и стволовых структур центральной нервной системы и дисрегуляцию корково-подкорковых процессов [30, 88, 179].

Среди факторов риска развития БА доказано значение генетической предрасположенности, атопии и гиперреактивности бронхов [22, 34, 208]. Ребенок, рожденный от родителей, страдающих атопической патологией, имеет достоверно более высокий риск аллергических заболеваний, нежели его сверстники, не имеющие генетической предрасположенности. Наследственная отягощенность обуславливает более раннюю манифестацию заболевания и тяжелое ее течение [34, 200, 263, 317].

Немаловажным и активно изучаемым фактором персистирования воспаления в респираторном тракте при БА у детей является гиперреактивность бронхов, что отражено в основных организационно-методических документах, регламентирующих вопросы профилактики, диагностики и лечения этого заболевания у детей [27, 143].

Гиперреактивность дыхательных путей и склонность к гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е имеет общие генетические детерминанты и наследуется, как правило, одновременно [143]. В основе этого патофизиологического феномена лежат изменение поведения гладкой мускулатуры бронхов в ответ на воздействие ирритантов и триггеров, изменение эластичности гладкой мускулатуры, гиперплазия мышечных волокон, изменение чувствительности афферентных рецепторов слизистой, нарушение в нейромедиаторной системе, гиперпродукция слизи, дисплазия и гиперплазия секреторных клеток, продуцирующих медиаторы воспаления [143, 244].

Понимание глубоких механизмов пролонгирования воспаления в респираторном тракте у детей с БА может быть достигнуто при комплексном всестороннем изучении патогенетических реакций с последующей интеграцией механизмов формирования и развития заболевания на различных уровнях и целостном представлении о сущности патологического процесса.

В связи с этим при анализе механизмов персистирования воспаления у детей с БА необходимо тщательно оценивать изменения респираторной функции легких во взаимосвязи с маркерами активности аллергического воспаления и кооперативным ответом клеток крови и сосудистого эндотелия на иммунологические стимулы.

1.2. Участие клеток крови в патогенетических реакциях при бронхолегочной патологии у детей

1.2.1. Эритроцитарная система

При изучении патогенеза бронхолегочных заболеваний повышенный интерес исследователей обращен к эритроциту, что обусловлено его важной ролью в поддержании гомеостаза на уровне целого организма. Важнейшими функциями эритроцитов являются утилизация кислорода в легких, транспорт его к тканям и углекислоты из тканей в легкие [189].

Участие красных кровяных клеток в транспорте газов требует поддержания ее формы в виде двояковогнутого диска, тем самым увеличивая ее площадь и обеспечивая наибольшую поверхность газообмена [87].

Пластичность мембраны эритроцитов и высокая деформируемость красных кровяных телец позволяют им преодолевать капилляры меньшим диаметром, чем сами клетки, не изменяя своих исходных параметров.

Однако значение эритроцитов в организме не ограничивается газотранспортной функцией. Регуляция процессов тромбообразования, кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена и иммунных реакций обеспечивает поддержание стабильности внутренней среды организма [131, 188, 221].

Впервые введенный W. Castle и G. Minot в 1935 г. термин «эритрон» получил широкое признание благодаря разработке вопросов эритрокинетики и возможности измерения этой системы количественно [192]. В физиологических условиях соотношение отдельных частей эритрона является стабильным, что обеспечивается скоростью образования и разрушения эритроцитов [91, 192].

В условиях патологии разного генеза эритроцитарная система характеризуется молекулярными и биохимическими изменениями, имеющими как

компенсаторно-приспособительный, так и дезадаптационный характер [146, 147, 189]. Возникающие по различным причинам морфофункциональные изменения эритроцитов способствуют нарушению регулирующей функции процессов поддержания гомеостаза [150].

По структуре поверхности эритроциты представляют собой гетерогенную популяцию [189].

Эритроциты с измененной цитоархитектоникой утрачивают способность к деформации, что способствует уменьшению взаимодействия их мембраны с капиллярной стенкой и нарушению транспорта кислорода через гематоальвеолярный и гистогематический барьеры.

Конечной стадией развития эритроцитов являются сфероциты, которые, утрачивая деформирующие свойства, способность к изменению формы, становятся более уязвимыми к воздействию патологических повреждающих факторов и подвергаются гемолизу.

Изменение трансмембранной ориентации фосфолипидов с одной стороны мембраны на другую обуславливают процессы трансформации и гибели красных клеток крови [189, 273]. При увеличении в составе мембраны содержания холестерина при дис- и гиперлиппротеинемиях деформируемость эритроцитов уменьшается.

Поддержание двояковогнутой формы эритроцита, обеспечивающей адекватное участие клетки в газообмене, достигается также сохранением адекватного уровня энергии макроэргов (АТФ), балансом белково-липидной организации мембраны эритроцита [87]. Истощение АТФ в эритроцитах приводит к блокированию ионных насосов и изменению ионного баланса в клетке.

Нарастание неоднородности пула эритроцитов, увеличение удельного веса трансформированных форм отражает нарушение структуры мембраны и метаболизма эритроцита [189], являясь неблагоприятным диагностическим и прогностическим признаком.

Трансформация эритроцитов из дискоцитов в патологические дегенеративные формы и снижение их деформируемости являются лабораторными критериями патологической микровезикуляции плазмолеммы красных клеток крови (необратимое уменьшение эритроцитарной поверхности), которая, по мнению В. Т. Морозовой и др. (2007) [131], ассоциируется с процессами старения эритроцитов и необратимой потерей жизнеспособности эритроцита. Другой причиной появления в кровотоке эритроцитов с различными включениями может явиться ускоренное созревание ядерных форм эритроцитов [189].

Метаболизм эритроцита характеризуется рядом особенностей, характеризующихся неспособностью функционирования полного цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования. При выполнении своей основной функции (переносе газов) эритроциты не расходуют энергию, она необходима им для поддержания жизнеспособности и сохранения функциональной активности.

Основной источник энергии в эритроцитах — процесс гликолиза. Образующиеся в результате гликолиза АТФ используются для трансмембранного ионного транспорта и сохранения целостности мембраны клетки.

Окисление глюкозы в эритроцитах может происходить и другим путем — с помощью ферментов пентозного цикла. Образующийся при этом восстановленный НАДФ используется для восстановления глутатиона, который имеет большое значение для защиты клетки от повреждающего действия перекиси водорода.

При старении эритроцитов происходит уменьшение активности ряда ферментов, снижение интенсивности гликолиза и пентозного цикла. Уменьшается способность к восстановлению метгемоглобина, что, по-видимому, связано с уменьшением образования НАДН, необходимого для действия метгемоглобинредуктазы. Уменьшается содержание АТФ в эритроцитах, изменяется состав катионов, снижается содержание липидов. Эритроциты становятся более чувствительными к осмотическому лизису и механическим воздействиям.

По мере старения клеток происходит уменьшение деформируемости, эластичности цитоплазматических мембран эритроцитов и увеличение их вязкости. У таких клеток формируется трансформация биохимических свойств мембран, повышается активность фагоцитоза красных кровяных телец макрофагами [131].

Поскольку эритроциты ответственны за кислородное обеспечение всех энергообразующих процессов, то нарушение доставки кислорода крови к тканям рассматривается как показатель тяжести патологического процесса и метаболических изменений как в эритроцитах, так и в организме в целом.

Повреждение мембраны эритроцитов сопровождается экспозицией на внешней поверхности мембраны внутриэритроцитарных фосфолипидов, обладающих выраженной тромбопластиновой активностью и поступлением в сосудистое русло большого количества прокоагулянтных факторов, которые способствуют усилению агрегации эритроцитов, снижению их деформируемости и уменьшению отрицательного заряда мембраны. Усугубляет ситуацию скопление вокруг эритроцитарных агрегатов большого количества тромбоцитарно-фибриновых конгломератов.

В этих условиях формируется риск развития сладж-синдрома, нарушения проходимости сосудов и гемолиза кровяных телец. Появление в кровотоке продуктов гемолиза и фрагментов мембран эритроцитов способствует еще большему усилению процессов внутрисосудистого свертывания крови, нарушению кровотока и оксигенации тканей.

Первостепенное значение агрегационные и деформирующие свойства эритроцитов приобретают в микроциркуляторном звене кровообращения, где имеются функциональные и анатомические предпосылки к стазу крови, особенно при снижении деформируемости эритроцитов [8, 131].

При детальном рассмотрении морфологических изменений красных клеток крови и индуцирующих их механизмов закономерно возникает вопрос о возможности существования каких-либо специфических изменений ультраструктуры эритроцитов при патологических процессах разного генеза.

По многочисленным данным, [146, 189, 190, 340] в условиях развития различных по этиологии и патогенезу заболеваний (злокачественные новообразования, термические ожоги кожи, психические заболевания, инфекционная патология) морфологические проявления ультраструктурной деструкции периферического звена эритрона имеют однонаправленный и универсальный характер (дестабилизация молекулярной организации липидного бислоя, нарушение белково-липидных взаимодействий, модификация цитоскелета эритроцита, изменение функционирования ионтранспортирующих мембранных систем эритроцитов). К числу механизмов, приводящих к мембранодестабилизации, мембранодеструкции и нарушению метаболизма клетки, по мнению Н. В. Рязанцевой, В. В. Новицкого (2004), относятся дефицит энергопродукции, интенсификация процессов свободнорадикального окисления [190]. По их мнению, в запуске механизмов повреждения клетки кроется эволюционно закрепленная приспособительная реакция, предполагающая меньшую степень варьирования биологического ответа на действие патогенных факторов.

Вместе с тем анализ исследования эритроцитарной системы при острых пневмониях у детей показал разнонаправленный характер сдвигов в системе эритрона. Легкое течение пневмонии не сопровождалось достоверно значимыми изменениями структурно-функциональной организации эритроцитов. Тогда как тяжелая пневмония характеризовалась выраженными количественными сдвигами в эритроцитарной системе (микро- и макроцитарная анемия, сокращение длительности жизни эритроцитов и одновременное снижение компенсаторной способности костного мозга, неадекватные степени анемии, количество ретикулоцитов в периферической крови и суточный эритропоэз). По мнению исследователей [189], причинами снижения темпов эритропоэза и повышенного гемолиза являются гипоксия, токсикоз, ацидоз и чрезмерная активация перекисного окисления липидов. Анализ данных показал, что при легком течении пневмонии транспортная функция эритроцитов активизируется, отражая компенсаторные реакции организма, а при тяжелом она снижается

вследствие метаболических особенностей эритрона, свидетельствуя об истощении его адаптивных механизмов. У детей с пневмонией на высоте токсикоза обнаруживается интенсивная агрегация эритроцитов в венулах и капиллярах на фоне нарушений капиллярного кровообращения (неравномерность калибра сосудов, констрикция артериол и расширение венул, уменьшение количества функционирующих капилляров). Именно нарушения микроциркуляции во многом определяют возникновение тканевой гипоксии, расстройств кислотно-основного состояния.

Следует отметить, при генетически детерминированной патологии, когда превалируют первичные механизмы трансформации мембранных структур, развиваются специфические нарушения морфологии эритроцитов [220].

Так, при муковисцидозе зафиксировано изменение липидного состава мембран эритроцитов (снижение содержания в красных клетках крови легкоокисляемых фракций фосфолипидов и увеличение уровня трудноокисляемых фракций), что обуславливает нарушение проницаемости, осмотической резистентности, энергетики клеток, приводя к формированию дисфосфолипидного синдрома мембран эритроцитов [220].

Таким образом, проведенный анализ позволяет считать перспективным изучение не только структурных, метаболических и функциональных изменений на уровне эритроцитарной клетки, но и процессов патогенетической координации активности системы эритрона с последующими реакциями адаптации к гипоксии при БА у детей с позиции единого целостного организма.

1.2.2. Изменения клеток белой крови

В последние годы внимание многих исследователей привлекает изучение морфофункциональных и метаболических параметров лейкоцитарных клеток, особенности структуры и функции их мембран при аллергических заболеваниях [78, 130, 200, 226, 274].

Лимфоциты и нейтрофилы выбраны в качестве объекта исследования как элементы целостной информационной системы, отображающей состояние всего организма [295].

В условиях разнообразных стимулирующих воздействий создаются предпосылки к изменениям функциональных возможностей лейкоцитов [319]. К проявлениям реактивности лейкоцитарных клеток относятся: изменение метаболической активности, хемотаксис, миграция, адгезия, поглощение и секреторная дегрануляция, вплоть до повреждения эндотелия выделяющимися лейкоцитарными продуктами метаболизма кислорода и протеазами.

Нейтрофил является центральной клеткой-эффектором в системе межклеточных каскадных отношений с лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами, эритроцитами и эндотелиоцитами.

Поскольку нейтрофилы выступают в качестве первой линии защиты, то при недостаточной эффективности отграничивающих воспаление механизмов они могут способствовать пролонгированию и хронизации процесса [227, 281, 290].

В исследованиях О. В. Кузнецовой (2002) показано, что при БА у детей формируется комплекс изменений морфофункциональных параметров белых клеток крови, изменение миграционной способности клеток, природа которых не верифицирована [96].

При активном воспалении миграция эффекторных клеток сопряжена с высвобождением протеолитических ферментов и пероксидазы, которые приводят к повреждению дыхательных путей и ремоделированию бронхиального дерева [157], сопровождающемуся выраженной сосудистой реакцией и клеточно-эндотелиальной дисфункцией. К компонентам сосудистого ответа при БА могут быть отнесены: ангиогенез, расширение сосудов, микроваскулярная проницаемость, продукция факторов роста, адгезия клеток, трансмиграция и инфильтрация.

Согласно современным представлениям, функциональную активность лейкоцитов определяет состояние их цитоплазматической мембраны. Стабиль-

ность этой системы обеспечивается динамической модификацией вязкости цитоплазматических мембран, которая определяет адаптационную гибкость популяции клеток.

Актуальность исследований в данном направлении определяется важнейшей ролью плазматических мембран в регуляции активности мембраноассоциированных рецепторов, транспорте биологически-активных веществ и синтезе липидных медиаторов воспаления [170, 212].

В настоящее время накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о наличии изменений в структуре и функции лейкоцитарных клеток при atopических заболеваниях.

Показано, что холестерин и фосфолипидные фракции являются основными компонентами мембран, влияющих на функционирование мембраноассоциированных энзимов и на регуляторную их роль в межклеточном метаболизме.

В настоящее время развивается концепция БА как патологии мембранорецепторного комплекса. Структурно-функциональная дезорганизация мембран лейкоцитарных клеток определяет клинические и патофизиологические критерии воспаления [212, 339].

В развитии процессов повреждения клеток значимую роль играет активация липопероксидации липидов мембран клеток [76, 278, 286, 343].

Значимость активации процессов свободно-радикального окисления определяется как неспецифический универсальный патогенетический механизм при ряде заболеваний [57, 84, 125, 275, 276]. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) ведет к повышению сосудистой проницаемости, что в свою очередь усугубляет состояние, вызванное воспалительным процессом [298, 336, 346].

Однако особая значимость отводится изучению ПОЛ при заболеваниях органов дыхания, поскольку легкие рассматривают в качестве одной из круп-

нейших биомембран организма, представленных обширной капиллярно-альвеолярной сетью [162, 205].

В связи с этим многие аспекты заболеваний органов дыхания изучаются с позиций мембранных нарушений [60, 170, 212].

Первоочередную роль в регуляции биохимических механизмов поддержания нормального уровня прооксидантного потенциала клеток играют ферменты (каталаза, пероксидаза), которые избирательно катализируют разрушение перекиси водорода [23, 100, 282, 345].

Относительно изменений липидного матрикса клеток при atopических заболеваниях имеются противоречивые данные. Так, С. Ю. Терещенко (2003) [212] выявил отчетливое снижение уровня холестерина (ХС) в мембранах лимфоцитов и в плазме крови у взрослых больных с atopическими заболеваниями (поллиноз, обструктивный синдром, atopический дерматит), сохраняющееся в периоде ремиссии. У детей с поллинозом наряду со снижением уровня ХС в мембранах лимфоцитов выявлено дополнительное снижение фосфолипидов (ФЛ) плазмы.

Противоположные результаты приводят в своих исследованиях Е. Н. Прахин и др. (2000) [170], которые зарегистрировали повышение уровня ХС, увеличение коэффициента ХС/ФЛ у взрослых больных БА, причем наличие однотипных изменений спектра мембранных липидов у практически здоровых кровных родственников, больных БА, свидетельствует о возможности наследования этого дефекта.

Согласно данным многочисленных исследований [48, 83, 119], выражена взаимосвязь морфофункциональных состояний клеточной мембраны с особенностями активности клеток иммунной системы при аллергических заболеваниях.

Изменение липидного спектра мембран и нарушение мембранорецепторного комплекса может являться основой развития atopии у детей [212].

Наряду с традиционной ролью лейкоцитов в регуляции иммунно-воспалительных реакций показано влияние белых клеток крови на процессы агрегации эритроцитов. Так, у больных множественной миеломой агрегационно-деагрегационные свойства крови («сладж-феномен») носили лейкоцитозависимый характер [38].

Показано, что при активации клетки ее метаболический профиль существенно меняется [142, 254].

Лейкоциты обладают высокими адаптационными возможностями метаболизма в новых условиях. В частности, нейтрофилы способны активно использовать гликоген в очаге воспаления при отсутствии в среде свободной глюкозы. Этот полисахарид служит аварийным источником энергетических ресурсов в клетках.

В процессах энергообеспечения: гликолиза и дыхания – значительная роль принадлежит окислительно-восстановительным ферментам – дегидрогеназам, активность которых выявляется в митохондриях клеточных элементов всех ростков кроветворения. Поглощение кислорода клетками стимулируется особенно интенсивно сукцинатом, малатом, альфа-глицерофосфатом.

Методом, позволяющим судить об активности биохимических процессов в клетках белой крови, является цитохимический анализ, который позволяет оценить количество митохондрий в клетке, их площадь и функциональную активность [55, 320].

Именно цитохимический анализ позволяет отследить изменения, развивающиеся на уровне митохондрий [71, 164, 229].

Сукцинатдегидрогеназа катализирует процессы дегидрирования в цикле Кребса. Активность этого фермента в большей степени фиксируется в лимфоцитарных клетках и моноцитах, в меньшей степени – в нейтрофилах. В связи с локализацией сукцинатдегидрогеназы (СДГ) только в митохондриях при цитохимическом анализе интенсивность ферментной реакции (активность фер-

мента) по данным оптической плотности гранул отражает функциональную активность митохондрий.

Преимственность и синхронность в процессах гликолиза и биологического окисления осуществляет альфа-глицерофосфатдегидрогеназа.

Любые внешние стимулы приводят к фазовым изменениям ферментной активности клеток. В частности, психоэмоциональное напряжение, контакт с инфекционным агентом вызывает, как правило, непродолжительную активацию дегидрогеназ с последующей нормализацией показателей. Длительное или повторяющееся воздействие приводит к гиперактивации митохондриальных энзимов с последующим снижением их активности ниже показателей здоровых индивидов в состоянии функционального покоя. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы определяет несостоятельность ответа лимфоцитарных клеток на внешние воздействия, проявляющееся в виде суперинфекции или рецидивирования хронического заболевания, аллергического процесса и т. п. [6, 55].

Хронические патологические процессы приводят к изменению функциональной активности митохондрий. Так, у детей раннего возраста с БА зарегистрировано значительное угнетение активности дегидрогеназ лейкоцитов [135]. А исследования, проведенные С. В. Петричук и др. (2005) [55], показали, что при остром заболевании отмечается, напротив, активация ферментов лейкоцитов, которая при затяжном течении трансформируется в угнетение функции. Отмечено, что в ремиссию при восстановлении клинических параметров заболевания отклонения в ферментном статусе клеток нередко сохраняются, свидетельствуя о неполном выздоровлении [55].

По данным исследований цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, активность отдельных митохондрий и кластеров была резко снижена (на 67%) по сравнению со здоровыми детьми [229].

Аналогичные данные получены у детей с хроническим гломерулонефритом: зарегистрировано снижение количества депозитов фермента в митохондриях по сравнению со здоровыми детьми на 65%, площади депозитов – на 21%, оптической плотности – на 29%, что в итоге приводило к снижению активности митохондрий на 37% [229].

Подчеркивается, что аналогичное изменение активности ферментов лейкоцитов предшествует клиническим проявлениям заболеваний и позволяет выявлять особенности заболевания на субклеточном уровне.

Анализ ферментного статуса лейкоцитов периферической крови показал высокую диагностическую и прогностическую информативность параметров цитохимического анализа в оценке степени выраженности синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, причем показатели внутриклеточного метаболизма были информативнее параметров кислотно-щелочного состояния и других лабораторных методов.

В исследованиях, проведенных ранее, показано, что нормализация активности сукцинатдегидрогеназы отмечается, в частности, при воздействии лазеротерапии [214]. Чувствительность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов к лазерному излучению *in vitro* является ценным прогностическим признаком эффективности лазеротерапии и позволяет индивидуально подобрать оптимальную дозу облучения.

Сопоставление вышеприведенных данных позволило установить, что активность фермента может являться кардинальным признаком состояния не только клетки, но и организма в целом [55].

Результаты представленных выше исследований отражают патогенетическую значимость нарушений метаболической активности лейкоцитов в механизмах пролонгирования воспаления в бронхолегочной системе.

Остается неясным вопрос о возможности комплекса первичных морфофункциональных и биохимических дефектов клеток белой крови у детей с БА и их роли в персистировании воспаления в респираторном тракте.

Анализ изложенных выше работ свидетельствует о противоречивости и, порой, неоднозначности трактовок природы изменений функциональной активности лейкоцитов при заболеваниях органов дыхания, базирующихся в основном на результатах исследований у взрослых пациентов, немногочисленности и разрозненности работ по анализу данных изменений у детей, что ограничивает разработку патогенетически обоснованного комплексного лечения и реабилитации этих больных.

Остаются неясными механизмы и роль изменений метаболизма лейкоцитов в нарушении функциональных свойств этих клеток в патогенетических механизмах персистирующего течения БА у детей.

В связи с этим нами предпринята попытка верифицировать участие клеток белой крови в патогенетических механизмах формирования хронического иммунного воспаления в респираторном тракте и сравнить эффективность различных методов лечения БА в коррекции выявленных отклонений.

1.2.3. Состояние тромбоцитов в норме и при патологии органов дыхания

В свете современных представлений о патогенезе БА определенное значение придают изменениям функциональных свойств тромбоцитов.

Наряду с традиционными функциями тромбоцитов в поддержании агрегатного состояния крови тромбоцитарные клетки активно участвуют в координации межклеточных взаимодействий в ходе иммунного ответа. Выявление на тромбоцитах рецепторов к иммуноглобулинам класса Е позволило предположить участие кровяных пластинок в патогенезе БА и спазме бронхов аллергического происхождения [79, 211, 242].

Пул тромбоцитарных клеток представляет разнородную по размерам, форме, метаболической и функциональной активности популяцию [114].

Адгезивная активность тромбоцитов обуславливает участие кровяных пластинок в реализации первичного микроцитарного гемостаза, сопряженной с повышением функции тромбоцитов. В ходе повышения активности кровяных пластинок последние секретируют в кровоток большое количество биологически активных веществ и провоспалительных субстанций. Поверхностная мембрана тромбоцитов образует периферическую зону рецепции и передачи стимулов, модифицирующих активность тромбоцитов.

Тромбоциты благодаря выраженным адгезивным и агрегационным свойствам являются центральными клетками первичного гемостаза [19] при участии фактора Виллебранда и тканевых активаторов гемостаза. Активация тромбоцитов обусловлена воздействием индукторов агрегации: тромбина, коллагена, катехоламинов, аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), серотонина, тромбоксана-А₂ [16, 107, 169].

Функциональное состояние тромбоцитов тесно связано с эндотелиальной выстилкой сосудов. Кровяные пластинки обладают выраженным ангиотрофическим эффектом. При снижении тромбоцитарных ангиопротекторных свойств эндотелиальные клетки теряют целостность и значительно повышают проницаемость гемотканевого барьера [16].

Согласно современным данным, патогенетические механизмы заболеваний органов дыхания включают нарушения гемостазиологического равновесия, которое отражает изменение метаболических свойств легких и отражает тяжесть воспалительного процесса [118]. Выстилка альвеолярных макрофагов представляет платформу активации факторов гемостаза.

Результатами проведенных ранее исследований установлено повышение агрегационной активности тромбоцитов при неспецифических заболеваниях легких. Наряду с гиперагрегационным синдромом также отмечено

повышение вязкости крови и локального гиперкоагуляционного синдрома в очаге воспаления.

На фоне патологии респираторной системы также отмечено уменьшение количества кровяных пластинок и изменение их морфологических характеристик. По данным научной литературы, снижение агрегации тромбоцитов при индукции АДФ наблюдается при крупозной пневмонии. Аналогичные результаты зарегистрированы при развитии инфекционно-токсического шока – отмечено снижение количества тромбоцитов и уменьшение агрегационной активности [118]. Автор отмечает, что снижение концентрации кровяных пластинок при очаговых воспалительных заболеваниях легких связано с формированием в зоне воспаления высокого градиента факторов гемостаза, локальной кумуляцией тромбоцитов [118]. Вместе с тем образующиеся в больших количествах продукты деградации фибриногена в условиях гиперкоагулолабильности по принципу обратной связи ингибируют активность кровяных пластинок.

В настоящее время получены убедительные данные, подтверждающие участие кровяных пластинок в аллергическом воспалении [16, 91]. Подтверждена тесная связь тромбоцитарно-клеточных ассоциаций и аллергического каскада как формы реализации иммунного ответа.

Активирующиеся при иммунном ответе интерлейкины являются мощными стимуляторами мегакариоцитарного ростка кроветворения, увеличивающими количество кровяных пластинок, которые инициируют процессы нарушения агрегатного состояния крови, нередко запускаящих ДВС-синдром различной степени выраженности [16, 91].

В настоящее время существуют данные, подтверждающие гипотезу о том, что кровяные пластинки являются не только мишенями для специфических иммуноглобулинов, но и их партнерами при реализации иммунного воспаления [16, 224]. Тромбоциты являются активными участниками воспаления, поскольку содержат в своих гранулах субстанции, как активирующие, так и тормозящие активность воспалительного процесса.

Показано, что при БА развивается иммуноглобулин Е-зависимая активация кровяных пластинок. Активация клеток и высвобождение биологически активных веществ осуществляется при непосредственном воздействии на них тромбина, адреналина, катехоламинов. Наряду с этим при воздействии специфических триггеров обнаружена способность кровяных пластинок к секреции цитотоксических субстанций.

Среди медиаторов, синтезирующихся тромбоцитами, заслуживает внимание фактор активации тромбоцитов, с эффектами которого связаны бронхоконстрикторные и анафилактические реакции. Основываясь на этих фактах, выдвинута гипотеза о центральной роли кровяных пластинок в развитии и персистировании аллергического воспаления при БА у детей.

Результаты проведенных исследований [106] выявили разнообразные морфологические изменения кровяных пластинок у взрослых пациентов, страдающих БА. Зарегистрирована модификация формы пластинок в сферическую, возрастание количества деформированных тромбоцитов. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение в отношении причин тромбоцитарной гетерогенности.

Немаловажное значение в поддержании морфофункциональной целостности клетки играет мембрана, стабильность и вязкость которой определяется ее липидами. Устойчивость этой системы обеспечивается динамической трансформацией вязкости мембран.

Нарушение морфофункциональной целостности мембран клеток определяет ведущие патофизиологические и функциональные критерии воспаления [106].

В развитии и исходах воспалительных процессов ведущая роль принадлежит мембранодеструктивным процессам, реализующимся посредством активации ПОЛ [350, 351], которым отводится значительная роль в поддержании компенсаторных и дезадаптационных реакций на клеточном и субклеточном уровнях.

Изучение тромбокинетических процессов показало быстрое старение тромбоцитов и уменьшение продолжительности их жизни [91]. Указанные сдвиги активизирует тромбоцитопоз, выход в циркуляцию молодых мегакариоцитов с повышенной функциональной активностью, но сниженной резистентностью к длительным патологическим стимулам. Вместе с тем существует мнение, что возраст кровяных пластинок не коррелирует с их активностью и определяется закономерностями тромбоцитопоза [91].

Существует точка зрения, что костный мозг является не единственным местом образования тромбоцитов. По мнению ряда авторов, наряду с костномозговым происхождением в созревании, фрагментации, изменении функциональной активности принимает также активное участие легочный сегмент кровообращения [297].

Применение кислородотерапии, нивелирующей гипоксическую вазоконстрикцию, способствовало восстановлению формы, размеров и активности тромбоцитов у больных БА [297], что опосредованно оказывало положительное влияние на легочные сосуды и восстановление секторов тромбоцитарной фрагментации.

Нами выявлены достаточно противоречивые данные об изменении агрегационной активности тромбоцитов при бронхолегочных заболеваниях.

В ряде проведенных исследований не выявлено изменений агрегации кровяных пластинок при БА. Другой группой ученых отмечено уменьшение агрегационной активности мегакариоцитов у этой категории пациентов.

Гиперагрегационный синдром и взаимосвязь формы, размеров и функциональной активности тромбоцитов зарегистрированы в исследованиях, проведенных Н. Н. Петрищевым (1993) [165], А. П. Реброва (1999) [176], которые также подтвердили сопряжение течения аллергической патологии и гиперагрегации тромбоцитов.

Исследования показали прямую зависимость степени активации тромбоцитов и выраженности обструктивного синдрома [106], опосредованную, по-видимому, активацией арахидоновой кислоты, метаболиты которой явля-

ются медиаторами аллергических реакций, обуславливая превалирование вазоконстрикторных и проагрегантных эффектов тромбоксана над вазодилатирующим и гипокоагуляционным эффектами простаглицлина.

Таким образом, можно сделать вывод, что тромбоцитам отводится существенная роль в реализации патогенетических механизмов бронхолегочных процессов, в том числе имеющим аллергическую природу.

Однако интерпретация данных различными группами ученых неоднозначна и нередко противоречива. Отсутствует комплексное изучение активности пула тромбоцитов во взаимосвязи с другими клетками-эффекторами аллергического воспаления, в том числе при БА у детей.

Это побудило нас провести комплексный анализ морфофункциональных показателей кровяных пластинок при БА у детей.

1.3. Морфофункциональное состояние эндотелия

В настоящее время вызывает активный интерес изучение эндотелия сосудов при широком спектре патологических состояний [5, 54, 81, 98, 144, 191]. В этом отношении БА является предметом пристального внимания, поскольку легкие представляют собой наиболее крупную биологическую мембрану, внутреннюю поверхность которой выстилают эндотелиальные клетки легочных капилляров, обеспечивающие функционирование аэрогематического барьера. Эти клетки первыми принимают сигналы о сдвигах гомеостатического равновесия внутренней среды организма.

В настоящее время сосудистый эндотелий рассматривается как система активно секретирующих полифункциональных клеток, обладающих синтез-продуцирующей, метаболической, регулирующей, секреторной и многими другими функциями.

Функциональное состояние эндотелия определяет эффективное функционирование системы кровообращения посредством сбалансированной продукции регуляторных медиаторов.

В настоящее время к ним относятся субстанции, регулирующие сосудистый тонус, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспалительные процессы, систему гемостаза путем поддержания равновесного баланса вазодилаторов и вазоконстрикторов, синтеза и угнетения продукции факторов пролиферации, активаторов и ингибиторов плазминогена и агрегации кровяных пластинок, выработка фактора местного воспаления и противовоспалительных агентов.

После открытия вазодилатирующей субстанции, синтезируемой эндотелиальными клетками, названной впоследствии «эндотелиальным фактором релаксации» (NO), активно стала изучаться роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса [63].

В нормально функционирующем эндотелии оксид азота, постоянно высвобождаясь в кровоток, поддерживает адекватный тонус сосудов с превалированием процессов вазодилатации [284, 328].

В настоящее время нарушение вазоактивной функции эндотелия связывают с этим метаболитом NO, который играет ключевую роль в регулировании тонуса сосудов и параметров гемотканевой перфузии, несмотря на то, что в интима сосудов вырабатывает множество веществ, регулирующих сосудистый тонус [311].

Оксид азота обладает сосудопротективными свойствами, модулируя пролиферацию клеток стенки сосудов [323] и продукцию коллагена [306], препятствуя патологическому ремоделированию [328].

Этот медиатор ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, участвует в запуске синтеза тканевого активатора плазминогена [344], улучшая гемореологические параметры крови.

Оксид азота снижает адгезивное сродство лейкоцитов к эндотелию [302, 309, 312], миграцию моноцитов [308, 321, 322], предотвращает повышенную проницаемость сосудов [307, 310].

В настоящее время показано, что развитие бронхолегочных процессов сопровождается изменением уровня метаболитов оксида азота и степени десквамации интимы сосудов, коррелирующими со степенью тяжести заболевания [7, 129, 172, 222].

Изменение эндотелиальной выстилки сосудов зарегистрировано при различных хронических заболеваниях, в том числе при сердечной недостаточности, сахарном диабете [342, 352], артериальной гипертензии [268], ишемической болезни сердца [172, 245, 246, 257, 292], патологии желудочно-кишечного тракта [277].

Подтверждено, что избыточная продукция оксида азота способствует запуску апоптических процессов [172], которые способствуют повреждению и гибели эндотелиальных клеток, уменьшению антикоагулянтных свойств эндотелиоцитов.

Наряду с вазодилатирующими субстанциями сосудистый эндотелий активно секретирует в кровоток сосудосуживающие вещества – простагландин F_{2α}, эндотелин, тромбоксан A₂, эндопероксиды и др. [29, 337, 338].

Заболевания, имеющие эндотелийзависимое происхождение, в значительной мере зависят от негативных эффектов пептида эндотелина-1 – одного из наиболее мощных вазоконстрикторов, синтезирующихся в эндотелии [46, 248].

Эндотелин-1 высвобождается из эндотелиальных клеток под воздействием цитокинов, тромбина, адреналина и механических воздействий. Эндотелин-1 действует локально как аутокринным, так и паракринным способом. Помимо сосудосуживающего эффекта эндотелин-1 играет роль ростового фактора в сосудистых гладкомышечных клетках, запуская ангиогенез и сосудистое ремоделирование.

Легкие являются наиболее васкуляризированным органом, в котором хорошо представлен сосудистый компонент гемостаза, являющийся местом синтеза и взаимодействия его факторов (активатора плазминогена и его ингибитора, а также фактора Виллебранда), эндотелиального фактора релаксации (NO), эндотелинов, тромбопластина на поверхности эндотелиоцитов [31, 182].

Интактный эндотелий обладает высокой тромборезистентностью и антиагрегатными свойствами, препятствуя переходу локального свертывания крови в распространенное (диссеминированное) тромбообразование [175]. Указанное свойство обеспечивается эндотелиальными антитромбогенными факторами, среди которых центральное место занимает антитромбин III, синтезирующийся эндотелием. Антитромбин III – мощный антикоагулянт, нейтрализующий ферментативную активность многих факторов свертывания (Ха, IXa, XIa, XIIa), тромбина, калликреина [16, 19]. Необходимо отметить, что ряд прокоагулянтов оказываются устойчивыми к антикоагулянтному действию антитромбина III, если они фиксированы на поверхности активированных тромбоцитов, что определяет возможность развития локальной гиперкоагуляции при повреждении эндотелия и последующей активации тромбоцитов даже в присутствии антикоагулянтов [251]. Известно, что у детей содержание в крови антитромбина III ниже, чем у взрослых, что определяет быстрый сдвиг гемостазиологического баланса в сторону неконтролируемой гиперкоагуляции [16].

Как показали исследования Н. А. Кароли и др. (2001) [81], у взрослых пациентов с БА развиваются нарушения антитромбогенной и вазорегулирующей функций эндотелия, приводящие к гиперкоагуляции и стойкому вазоспазму.

Выраженным антикоагулянтным потенциалом обладает также протеин С, который находится в интиме сосудов и в крови в неактивном состоянии. Его активация осуществляется тромбином, ионами кальция и фосфолипидами. Учитывая ассоциацию врожденного дефицита протеина С с венозным тромбозом [16], протеин С рассматривается как существенный анти-тромботический

эндотелиальный фактор, отражающий функциональное состояние эндотелия. Известно, что активированный протеин С запускает систему фибринолиза, путем повышения уровня циркулирующего тканевого активатора плазминогена (t-РА), обеспечивая лизис фибринового сгустка. Основным источником тканевого активатора плазминогена – эндотелий сосудов, из которого он высвобождается под влиянием различных стимулирующих влияний (локальная гипоксия, гистамин, катехоламины и т. д.) [16].

Однако известно, что уровень тканевого активатора плазминогена зависит не только от синтеза его в эндотелии и скорости поступления в кровоток, но и от содержания в крови его ингибитора (РА-і), который также синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических условиях содержание ингибитора активатора плазминогена невелико, что имеет существенное значение для профилактики микротромбообразования.

Поддержание целостности сосудов обусловлено проагрегантными факторами стенки сосудов, в том числе фактором Виллебранда (ФВ), присутствующим в плазме, мегакариocyтах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

При воздействии патологических стимулов, включая избыточные концентрации гистамина, тромбина, интерлейкинов, эндотоксинов, мембраноатакующего комплекса комплемента, окислительного стресса увеличивается высвобождение ФВ из сосудистого эндотелия.

По данным литературы, увеличение активности ФВ отмечено у больных, имеющих факторы риска повреждения эндотелия (атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет) [259]. В целом, по мнению ряда авторов, определение уровня ФВ имеет значение для оценки тяжести и распространенности повреждения сосудов. Повышение активности ФВ является индикатором повреждения эндотелия [191].

Сходные механизмы высвобождения ФВ из депо в тромбоцитах наблюдаются в процессе их активации и агрегации.

Положение эндотелия на границе гематотканевого барьера обуславливает высокую уязвимость этих клеток при воздействии патогенных факторов аг-

рессии, циркулирующих в системном кровотоке (циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов аллергического воспаления, провоспалительных цитокинов, свободных радикалов).

В настоящее время известны 3 группы активирующих эндотелиальные клетки стимулов.

1. Изменение скорости кровотока, нарушающее целостность эндотелиальной выстилки.

2. Циркулирующие в кровотоке биологически активные вещества и медиаторы воспаления (катехоламины, гистамин, брадикинин, ацетилхолин, вазопрессин, аденозин и др.).

3. Субстанции, выделяемые из кровяных пластинок (АДФ, серотонин, тромбин).

Интактный эндотелий при воздействии указанных факторов отвечает увеличением продукции веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов. При тяжёлом поражении эндотелиальной выстилки и нарушении ее целостности в интиму появляются деэндотелизированные участки, через которые нейrogормоны, минуя эндотелий, непосредственно взаимодействуют с гладкомышечными клетками, вызывая их сокращение и формирование эндотелиальной дисфункции.

Параллельно с углублением тяжести поражения сосудов развивается истощение компенсаторной вазодилатирующей активности эндотелиоцитов с преобладанием вазоконстрикторных и пролиферативных реакций.

В своих исследованиях М. Б. Тринберг (2011) рассматривает эндотелиальную дисфункцию при БА в качестве первичного звена повреждения стенки сосуда, являющегося отражением системных проявлений заболевания [217]. Показано, что эндотелиальная дисфункция потенцирует нарастающую респираторную недостаточность и гипоксемию при БА у взрослых.

Большинство работ посвящено изучению эндотелиальной дисфункции при БА у взрослых при сахарном диабете [4, 292], сердечно-сосудистой пато-

логии [20]. В. Н. Минеев (2006) отмечает повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов как у больных БА, так и у лиц с внелегочными проявлениями аллергии [129]. Это позволяет предположить, что эндотелиальная дисфункция может быть патогенетической осью, которая объединяет в один континуум различные этапы развития БА.

Результаты исследования эндотелиальной дисфункции показали, что при развитии респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорожденных имеет место нарушение гемостатических свойств эндотелия, повышение его прокоагулянтного статуса, дисбаланс вазоактивных продуктов и ангиогенных факторов, регулирующих проницаемость эндотелия [98]. Тяжесть РДС у недоношенных новорожденных была взаимосвязана с изменением фенотипа эндотелия, который определялся дисбалансом между экспрессией прокоагулянтных (ФВ), супрессией антикоагулянтных (протеин С, антитромбин III) и ангиогенных факторов.

В свете современных представлений основой эндотелиальной дисфункции является дисбаланс в системе синтеза, секреции, процессов биодоступности оксида азота; повышение активности АПФ на поверхности эндотелиоцитов [4, 20, 46, 172].

Однако роль вазоконстрикторных, вазодилатирующих факторов и маркеров интенсивности воспалительного ответа в формировании персистирующей БА в настоящее время изучена недостаточно.

Практически нет данных о роли активных профибринолитических и антитромбогенных медиаторов, синтезирующихся в эндотелии (антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена, тканевой активатор плазминогена), определяющих антикоагулянтные свойства эндотелия при БА у детей.

Нам не встретились данные сравнительного анализа систем, координирующих тонус сосудов в различные периоды БА у детей, во взаимосвязи с вариантом течения заболевания, степень их вовлеченности в патогенетические механизмы, их сопряженность с активностью воспаления и альтерацией сосу-

дов. Речь идет как о веществах, синтезирующихся непосредственно эндотелием, так и обладающих повреждающим (эндотелин-1) и протективным действием (оксид азота, простациклин), а также об их взаимосвязи с маркером аллергического воспаления при БА у детей.

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать заключение о том, что нарушение структуры и функции эндотелиоцитов способствует развитию обширного круга патологических процессов, в том числе и бронхолегочной патологии. Очевидно, что изучение морфофункционального состояния эндотелиальных клеток имеет высокую клиническую значимость для расширения возможностей лабораторной диагностики активности иммуновоспалительного процесса и, возможно, прогнозирования осложнений.

1.4. Система лечебно-профилактических и организационно-методических мероприятий при бронхиальной астме у детей на современном этапе

Профилактика и лечение БА является важной медико-социальной проблемой, что достаточно полно отражено в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012), целью реализации которой является достижение контроля над симптомами астмы и высокого качества жизни детей, больных БА, при различной тяжести заболевания [27].

Терапевтические мероприятия при астме направлены на уменьшение активности аллергического воспаления, повышенной реактивности и проходимости бронхов, предупреждение их ремоделирования. Согласно данным, при несвоевременной диагностике и неадекватной терапии формируется высокий риск тяжелого течения и летального исхода при БА [26, 27].

Направление и объем терапии зависит от тяжести и периода заболевания [13, 14, 26, 27, 66, 67]. При выборе тактики терапии лечащий врач должен проводить оценку достижения контроля заболевания.

В настоящее время сформулированы принципиальные подходы к лечению БА у детей. При обострении показана бронхолитическая и противовоспалительная терапия. При любой степени астмы применяются препараты неотложной помощи (бронхолитики короткого действия) в случае возникновения симптомов обострения.

Объем базисной (профилактической противовоспалительной) терапии и выбор препаратов определяется тяжестью течения болезни и возрастом ребенка [27, 66, 67].

При назначении базисной терапии предлагается использовать ступенчатый подход, предполагающий подбор лечения в зависимости от тяжести заболевания, объема и контроля заболевания [27, 85].

Предпочтение отдается ингаляционному введению препаратов [64], для чего в последнее время наряду с компрессионными небулайзерами применяют различные устройства – дозированные ингаляторы. К последним могут быть отнесены как аэрозольные (дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), активируемые вдохом; циклохалер; джет-системы), так и порошковые (турбохалер, новалайзер, аэролайзер, мультидиск). Для синхронизации вдоха и ингаляции аэрозольных препаратов используют буферные насадки – спейсеры (например, аэрочамбер), что делает возможным применение данных лекарственных форм в любом возрасте.

Для базисной терапии БА используют мембраностабилизаторы (кромональные препараты), ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, бронходилататоры (симпатомиметики длительного действия и пролонгированные теофиллины), антилейкотриеновые препараты, анти-IgE-антитела.

Кромональные препараты (производные кромоглициевой кислоты) могут предотвращать развитие ранней и поздней фазы аллергенспровоцированной бронхообструкции, уменьшают бронхиальную гиперреактивность за счет ста-

билизации мембран тучных клеток и торможения транспорта ионов кальция через клеточную мембрану. Эти препараты используются в базисной терапии нетяжелых форм БА, а также для профилактики бронхоспазма после физической нагрузки или перед контактом с аллергеном [167].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обладают выраженной местной противовоспалительной активностью [35], которая обусловлена возможностью блокировать фосфолипазу A₂, уменьшать продукцию провоспалительных липидных медиаторов, снижать синтез Т-лимфоцитами цитокинов. Доза ИГКС зависит от тяжести заболевания. При достижении контроля заболевания дозу уменьшают до минимальной поддерживающей.

При среднетяжелом и тяжелом течении БА эффективность противовоспалительной терапии можно повысить путем комбинации ИГКС с β_2 -адреномиметиками длительного действия [89]. Возможна также комбинация ИГКС с пролонгированными теофиллинами, антилейкотриеновыми препаратами. Комбинированная терапия предпочтительнее увеличения дозы ИГКС [140, 179, 236]. Препараты этих групп обладают синергизмом, обусловленным особенностями механизма их действия на клеточном, молекулярном уровнях, особенно при использовании в виде фиксированной комбинации в одном ингаляторе. Глюкокортикостероиды снижают толерантность к β_2 -адреномиметикам, обусловленную десенситизацией β_2 -адренорецепторов и повышают синтез β_2 -адренорецепторов в бронхах. В настоящее время в России зарегистрированы такие комбинированные препараты, как будесонид + формотерол и флутиказон + сальмотерол. Комбинация препаратов в одном ингаляторе существенно повышает приверженность больного к терапии и врачебным рекомендациям, создавая удобство одновременного использования двух препаратов [27].

Системные глюкокортикостероиды используют лишь при тяжелых формах заболевания и длительных обострениях, не купирующихся ИГКС в виде коротких курсов. К препаратам выбора относятся преднизолон или метилпреднизолон, обладающие минимальной минералкортикоидной активностью и коротким периодом полувыведения.

При длительном приеме глюкокортикостероидов необходимо регулярно оценивать состояние ребенка на предмет возникновения осложнений – со стороны слизистой полости рта, костной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, органов зрения.

Перспективным направлением в терапии БА является применение антител к иммуноглобулину Е (омализумаб). Препараты этой группы связывают циркулирующие иммуноглобулины Е, уменьшая их концентрацию в крови и выраженность аллергической реакции [137]. применяется у детей с тяжелой неконтролируемой астмой при неэффективности всех других видов терапии и доказанном IgE-механизме заболевания. Препарат применяется длительно [202, 218].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в последнее время находит широкое применение в комплексном лечении БА у детей, относится к классу этиопатогенетического лечения БА [49]. В основе метода лежит введение пациентам в возрастающих концентрациях причинно-значимых аллергенов. С помощью этой терапии формируется иммунологическая толерантность. АСИТ позволяет снизить сенсibilизацию, уменьшить тяжесть БА и потребность в лекарственных средствах, связанные со снижением активности и пролиферации лимфоцитов ТН1, увеличением продукции блокирующих IgG-антител. Наиболее эффективна АСИТ при сенсibilизации к пыльце и клещам домашней пыли. Лечение следует проводить на фоне стойкой клинико-функциональной ремиссии, спонтанной или медикаментозной, под контролем функции внешнего дыхания (ФВД) и лабораторных показателей. АСИТ не показана при тяжелом течении БА, полисенсibilизации, смешанном генезе заболевания [179].

Существуют различные методы АСИТ, отличающиеся по способу введения лечебного аллергена.

Учитывая верифицированную роль лейкотриенов в развитии основных патогенетических механизмов БА, одним из направлений фармакотерапии легкой и среднетяжелой БА у детей явилось использование препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам (антилейкотриеновые препараты) и препятствующих активации клеток-мишеней [15, 43, 279, 305]. Антилейкот-

риеновые препараты используются у детей в основном в качестве дополнения к недостаточно успешной базисной терапии ИГКС, а в виде монотерапии – при легкой БА. Антилейкотриеновые средства эффективны при непереносимости аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также при бронхоспазме в ответ на физическую нагрузку [32, 179].

Противоаллергические средства (цетиризин, лоратадин и др.) способствуют подавлению аллергических реакций. При сопутствующем аллергическом рините эти препараты благоприятно влияют и на течение БА. Кетотифен тормозит синтез и экскрецию медиаторов аллергии, подавляет аллергическое воспаление в респираторном тракте, кожных покровах, органах желудочно-кишечного тракта. В связи с этим кетотифен показан при терапии БА у детей преимущественно раннего возраста на фоне кожных и желудочно-кишечных аллергических проявлений.

Мониторинг состояния больного и функциональных тестов позволяет оценивать эффективность проводимых терапевтических мероприятий и корригировать лечение.

Для принятия решения о переходе на следующую ступень необходимо оценить приверженность больного к терапии, возможное воздействие аллергенов, а также исключить другое заболевание.

Детальные рекомендации по лечению и наблюдению детей с БА суммированы в периодически обновляемом согласительном документе – Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [27].

В комплексной терапии по возможности используют и немедикаментозные методы лечения, хотя эффективность некоторых из них нуждается в дальнейшем изучении [94, 115, 235].

При БА применяются методы аппаратной физиотерапии (воздействие синусоидальными модулированными токами – амплипульстерапия, индукто-терапия, воздействие электромагнитным полем, электрофорез лекарственных

средств, электросонотерапия, воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением) [27, 58, 110, 158].

Важной составной частью комплексного лечения детей с БА является внедрение образовательных программ [9, 47]. Одной из наиболее эффективных форм является астма-школа. Занятия в астма-школах проводятся на всех уровнях, дети обучаются дыхательным упражнениям, навыкам закаливания, здорового образа жизни. В ходе занятий родственники или сам больной получают необходимую информацию о заболевании, об основных принципах противорецидивной, противовоспалительной и бронхолитической терапии, о рекомендуемом образе жизни и организации быта. Это обеспечивает осознанное отношение к лечению и хорошее сотрудничество с врачом.

Многие больные нуждаются в психологической помощи, которая существенно повышает эффективность образовательных программ и улучшает взаимопонимание врача и больного [17].

Данные научной литературы свидетельствуют о важной роли в поддержании активности аллергического воспаления клеточных элементов крови, которые участвуют в развитии и персистировании заболеваний органов дыхания.

При этом увеличение заболеваемости и тяжелых форм позволяет предположить, что не все патогенетические механизмы до конца раскрыты и управляемы с помощью проводимой терапии.

Исследованию механизмов пролонгирования воспаления в респираторном тракте с позиций межклеточных кооперативных взаимоотношений при БА, а также разработке патогенетически обоснованных терапевтических мероприятий посвящена эта работа.

Глава 2. МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

2.1. Методы и объем исследования

Для исследования отобрано 375 детей с БА в соответствии с критериями заболевания (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012) [27] в возрасте от 6 до 14 лет. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых сверстника. При этом возрастной состав основных и контрольной групп был идентичен.

Контрольная группа формировалась в соответствии с критериями, предложенными для осуществления исследований эпидемиологического направления с целью выявления заболеваний бронхолегочной системы у детей [258]:

- отсутствие отягощенного генеалогического анамнеза по заболеваниям органов дыхания и аллергических проявлений у родственников;
- отсутствие острых респираторных вирусных инфекций в течение 2 месяцев до момента обследования;
- отсутствие воздействия табачного дыма (активное, пассивное курение);

Распределение детей на группы осуществлялось в соответствии с критериями заболевания и тяжести БА, отраженными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) [27].

Наблюдение и обследование больных БА проводилось при поступлении детей в клинику и после проведенного комплекса лечения по общепринятой

методике и включало ежедневную оценку клинических и функциональных проявлений заболевания с определением клинического индекса.

Работа проводилась на базе Ивановской областной клинической больницы в детском пульмонологическом отделении.

Лабораторные исследования осуществлялись на базе биохимических лабораторий НИЦ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России

Первый этап обследования предусматривал тщательное изучение данных медико-биологического, социально-гигиенического, респираторного и аллергологического анамнезов, оценку состояния больных, динамику клинических симптомов заболевания, функциональных показателей, аллергологического обследования, кислотно-щелочного состояния, данные спирометрии, пикфлоуметрии, рентгенограммы.

Оценка вентиляционных нарушений осуществлялась с помощью анализа параметров спирометрии (аппарат «Spirosift-3000») и пикфлоуметрии. Определялись показатели, характеризующие жизненную емкость легких (ЖЕЛ), максимальную объемную скорость потока воздуха на уровне 75%, 50%, 25% ФЖЕЛ (МОС 25, 50, 75), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), пиковую скорость выдоха (ПСВ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Система мукоцилиарного клиренса у детей с БА изучалась по методу А. С. Власовой (1991) [37].

Для решения клинических задач использована методологическая основа, определяющая объем и алгоритм комплексного обследования, включающего изучение морфофункциональных параметров клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и сосудистого эндотелия с позиций различных уровней организации биологических систем: субклеточного, клеточного, органного и системного.

Исследование морфометрических параметров эритроцитов проводилось на гематологическом анализаторе. Определяли количество эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), диаметр эритроцита, ширину распределения эритроцитов по объему (RDW), показатели насыщенности эритроцитов гемоглобином – среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC).

Поверхностная цитоархитектоника эритроцитов исследовалась с помощью фазово-контрастной микроскопии [91]. Определяли содержание нормальных форм эритроцитов (дискоцитов) и морфологически измененных клеток (эхиноцитов, дискоцитов с выростом, дискоцитов с «гребнем», стоматоцитов, дегенеративных форм эритроцитов).

В приготовленном образце крови определяли соотношение форм эритроцитов в соответствии с классификацией [91].

Эритрокинетические процессы изучали посредством определения интенсивности суточного эритропоэза, гемолиза и средней продолжительности жизни эритроцитов методом созревания ретикулоцитов в единицу времени с последующим математическим расчетом показателей [134].

Принцип метода определения суточного эритропоэза заключается в вычислении разности количества ретикулоцитов крови ребенка до и через 4 часа после инкубации при температуре 37°C.

Суточный эритропоэз рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{6N (Ч_H - Ч_K)}{1000}, \quad (1)$$

где P – суточный эритропоэз, эр/мм³ в сут;

$Ч_H$ – количество ретикулоцитов до начала исследования;

$Ч_K$ – количество ретикулоцитов после инкубации;

N – количество эритроцитов в 1 мм³;

6 – коэффициент перевода на сутки.

При неизменном уровне эритроцитов интенсивность гемолиза численно равна эритропоэзу. В патологии это равновесие нарушается. В этом случае гемолиз (g) рассчитывается по результатам двух измерений количества эритроцитов с интервалом в несколько суток:

$$g = \frac{P_H + P_K}{2} + \frac{N_H - N_K}{\Delta t}, \quad (2)$$

где g – интенсивность гемолиза, эр/мм³ в сут;
 N_H и N_K – соответственно начальное и конечное количество эритроцитов;
 P_H и P_K – конечный и начальный эритропоэз по созреванию ретикулоцитов;
 Δt – интервал времени (в сутках) между измерениями.

Средняя длительность жизни эритроцитов рассчитывалась по формуле:

$$T = \frac{N}{P}, \quad (3)$$

где T – средняя длительность жизни эритроцитов, сут;
 N – количество эритроцитов в 1 мм³;
 P – суточный эритропоэз на 1 мм³.

О функциональной активности красных клеток крови судили по их способности к деформации и агрегационной активности.

Способность эритроцитов к деформации изучалась фильтрационным методом в модификации Р. Р. Шиляева и др. (1992) [53].

Агрегацию красных клеток крови определяли прямым оптическим методом с последующим расчетом показателей. Изучались следующие параметры:

- показатель агрегации (ПА);
- средний размер агрегата (СРА);
- процент неагрегированных эритроцитов (ПНЭ).

Функциональное состояние кровяных пластинок оценивалось по их агрегационной активности и внутриклеточному содержанию биоаминов (серотонина и катехоламинов).

Выделение тромбоцитов осуществляли из обогащенной тромбоцитами плазмы с последующим трехкратным центрифугированием и отмыванием кровяных пластинок.

Агрегация кровяных пластинок исследовалась экспресс-методом по А. С. Шитиковой (1999) [243] с применением в качестве индуктора агрегации ристомидин (0,8 мг/мл). Метод основан на оценке агрегации в богатой тромбоцитами плазме после добавления индукторов агрегации. Появление видимых глазом агрегатов в виде феномена «снежной бури» свидетельствует о процессе агрегации тромбоцитов. Метод рекомендован для первичного скрининга нарушений агрегации тромбоцитов.

Внутриклеточный уровень серотонина и катехоламинов в тромбоцитах определяли гистохимическим методом с последующей микроспектрофлуориметрической идентификацией альдегидиндуцированной реакции серотонина и катехоламинов.

Для оценки клеточного метаболизма лейкоцитов использовали цитохимические методы с последующей компьютерной морфометрией цитологических параметров [55].

Выделение лейкоцитов из цельной крови для изучения их свойств осуществляли способом, предложенным А. Е. Баклушиным, В. В. Чемодановым (1993) [10].

О клеточном метаболизме лейкоцитов судили по активности внутриклеточных ферментов: пероксидазы, α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также уровню гликогена в изучаемых клетках.

Определение активности пероксидазы основано на окислении бензидина системой перекись – пероксидаза [164].

Для количественного анализа активности α -глицерофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и содержания гликогена в лейкоцитах исполь-

зовали компьютерную программу «Видео-Тест 4.0», которая позволяет определять среднюю оптическую плотность (СОП), отражающую уровень изучаемых веществ в клетках.

Фракции фосфолипидов и холестерина в лейкоцитарных и тромбоцитарных мембранах определяли при помощи тонкослойной хроматографии общих липидов на пластинах «АРМСОРБ» ТСХ-КСКГ-4Ф-254 [96]. Соотношение холестерин/фосфолипиды характеризовало микровязкость мембран клеток.

Интенсивность процессов пероксидации оценивали по уровню одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – малонилдиальдегида (МДА) в тромбоцитах и лейкоцитах [106].

Активность продукции оксида азота определялась по уровню стабильных метаболитов окисления NO – нитрат- и нитрит-ионов (NO^{3-}) в различных биосредах: легочном экспирате, сыворотке крови и кровяных пластинках потенциометрическим методом с использованием двух электродов (ионоселективного и хлорсеребряного) после предварительного осаждения белков [106, 156].

Параметры, отражающие морфологическую целостность и функциональную активность эндотелия, оценивались нами по степени десквамации интимы сосудов, вазоконстрикторному и вазодилатирующему потенциалу крови, антитромбогенной и противосвертывающей активности эндотелиальной выстилки сосудов.

Определение количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме проводилось по методу J. Hladovec [8, 54].

Концентрацию эндотелина-1, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена (PA-I) в плазме, а также активность фактора Виллебранда определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе EL-808 («BIO-TEK Instruments Inc.», США).

Уровень антитромбина III измеряли на приборе «STA Compact» фирмы «Diagnostika Stago».

Концентрацию адениловых кислот в сыворотке: аденозинтрифосфатов (АТФ), аденозиндифосфатов (АДФ), аденозинмонофосфатов (АМФ) опреде-

ляли по методике Л. А. Гузиной и др. (2001) [93]. Величину энергетического заряда (ЭЗ) вычисляли по формуле [178]:

$$\text{ЭЗ} = \frac{[\text{АТФ}] + 1/2 [\text{АМФ}]}{[\text{АТФ}] + [\text{АДФ}] + [\text{АМФ}]}, \quad (4)$$

где ЭЗ – величина энергетического заряда, ед.

[АТФ] – концентрация аденозинтрифосфорной кислоты в сыворотке, ммоль/л,

[АМФ] – концентрация аденозинмонофосфорной кислоты в сыворотке, ммоль/л,

[АДФ] – концентрация аденозиндифосфорной кислоты в сыворотке, ммоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных вычислительных программ EXCEL версия 7.0.

Рассчитывали следующие показатели: средняя арифметическая (М) и ее ошибка (m), t-критерий Стьюдента (достоверность различий), коэффициенты ранговой корреляции (г). Оценка информативности изучаемых признаков и разработка формализованных информационных таблиц осуществлялась методом А. Вальда [50].

Мы обращали внимание на одномоментность и комплексность исследований, а также на изучение всех показателей в динамике. Это позволило проводить анализ индивидуальных показателей, а также сопоставлять результаты комплексного и динамического обследования детей.

Для изучения характера нарушений морфофункциональных свойств клеток крови и эндотелия, их взаимосвязи с активностью воспаления и респираторной функцией легких в зависимости от тяжести в различные периоды БА выполнен следующий объем исследований (табл. 1).

Таблица 1

Объем проведенных исследований

Методика исследований	Количество исследований
1. Клиническое наблюдение, оценка анамнеза и анкетирование родителей	582
2. Функциональные:	1259
исследование функции внешнего дыхания	259
пикфлоуметрия	796
оценка мукоцилиарного клиренса	204
3. Биохимические:	
исследование морфометрических параметров эритроцитов	158
исследование эритрокинетики эритроцитов	149
исследование агрегационной активности эритроцитов	268
определение деформируемости эритроцитов	264
исследование гемоглобинсинтетической активности эритроцитов	141
активность дегидрогеназ лейкоцитов	152
определение уровня гликогена в клетках:	304
а) лимфоцитах	148
б) нейтрофилах	156
определение липидного спектра мембран:	518
а) лимфоцитов	123
б) моноцитов	115
в) нейтрофилов	142
г) тромбоцитов	138
изучение процессов перекисного окисления липидов:	309
а) тромбоцитов	155
б) лейкоцитов	154
исследование агрегационной активности тромбоцитов	187
исследования уровня биоаминов в тромбоцитах	276
определение уровня нитрат-ионов	405
а) тромбоцитах	115
б) сыворотке	151
в) конденсате выдыхаемого воздуха	139
исследование количества циркулирующих эндотелиоцитов	169
исследование активности плазминовой активности стенки сосудов	79
исследование активности фактора Виллебранда	112
определение уровня эндотелина-1	95
исследование антитромбогенной активности сосудов	124

2.2. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы у детей

Проведен анализ особенностей течения БА у 375 детей, находившихся на обследовании в ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» г. Иванова.

Результаты анализа особенностей медико-биологического, социально-гигиенического, респираторного и аллергологического анамнеза отражены в таблицах 2–6, на рисунках 1–3.

Нами отмечено, что более половины обследованных с БА имели возраст от 11 до 14 лет (60,80%), детей 6–10 лет было 39,20%: 48% девочек и 52,0% мальчиков. Большинство детей страдали легкой персистирующей – 37,6% и среднетяжелой астмой – 31,2%, интермиттирующая БА зарегистрирована у 19,2% больных, тяжелая – у 12,0%.

При изучении клинических проявлений БА выявлено, что давность заболевания у 25,6% пациентов не превышала двух лет, у 26,4% составляла 3–4 года, у 48,0% от начала заболевания прошло более 5 лет. Эти исследования подтверждают наличие прямых корреляций длительности и тяжести заболевания [95, 166, 353].

У детей с БА отмечена высокая отягощенность генеалогического анамнеза патологическими состояниями аллергического генеза (73,65%). Аллергические заболевания у матери отмечались в 76,11%, у отца в 35,56% случаев. Осложненный аллергологический анамнез выявлен у 86,67% детей с тяжелой астмой.

Патологическое течение беременности зарегистрировано у 60,00% матерей в сравнении с группой контроля (19,70%). Прием лекарственных препаратов матерью во время беременности отмечен нами у 44,44% больных БА и у 3,02% здоровых детей.

Таблица 2

**Распределение больных бронхиальной астмой
в зависимости от степени тяжести, давности заболевания, возраста и пола пациентов**

Степень тяжести	Число пациентов в зависимости от возраста, лет				Число пациентов в зависимости от пола				Число пациентов в зависимости от длительности заболевания, годы						Всего	
	6–10		11–14		мужской		женский		1–2		3–4		более 5			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая интермит. БА	27	37,5	45	62,5	30	41,7	42	58,3	30	41,7	12	16,7	30	41,6	72	19,2
Легкая персист. БА	30	21,3	111	78,7	78	55,3	63	44,7	36	25,5	21	14,9	84	59,6	141	37,6
Среднетяж. БА	60	51,3	57	48,7	67	57,3	50	42,7	18	15,4	48	41,0	51	43,6	117	31,2
Тяжелая БА	30	66,7	15	33,3	20	44,4	25	55,6	12	26,7	18	40,0	15	33,3	45	12,0
Всего	147	39,2	228	60,8	195	52,0	180	48,0	96	25,6	99	26,4	180	48,0	375	100

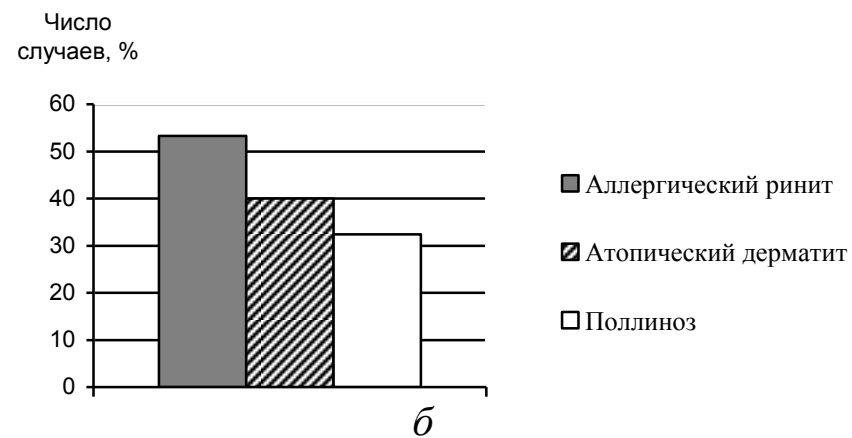
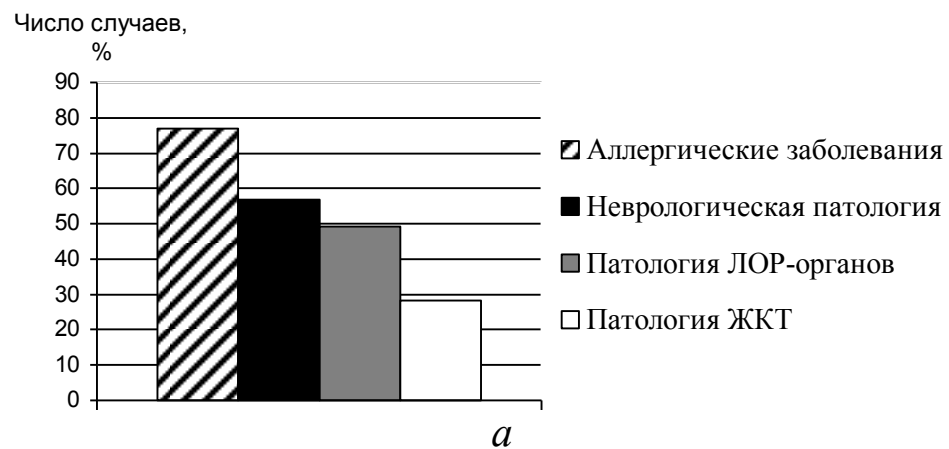


Рис. 1. Структура сопутствующей патологии (а) и аллергических заболеваний (б) у детей, больных бронхиальной астмой

В структуре сопутствующей патологии лидировали аллергические заболевания (76,0%), неврологическая патология (56,0%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (28,0%) (рис. 2). Из сопутствующей аллергической патологии наиболее часто встретились: аллергический ринит – у 54,4%, атопический дерматит – у 40% и поллинозы – у 32,6% детей.

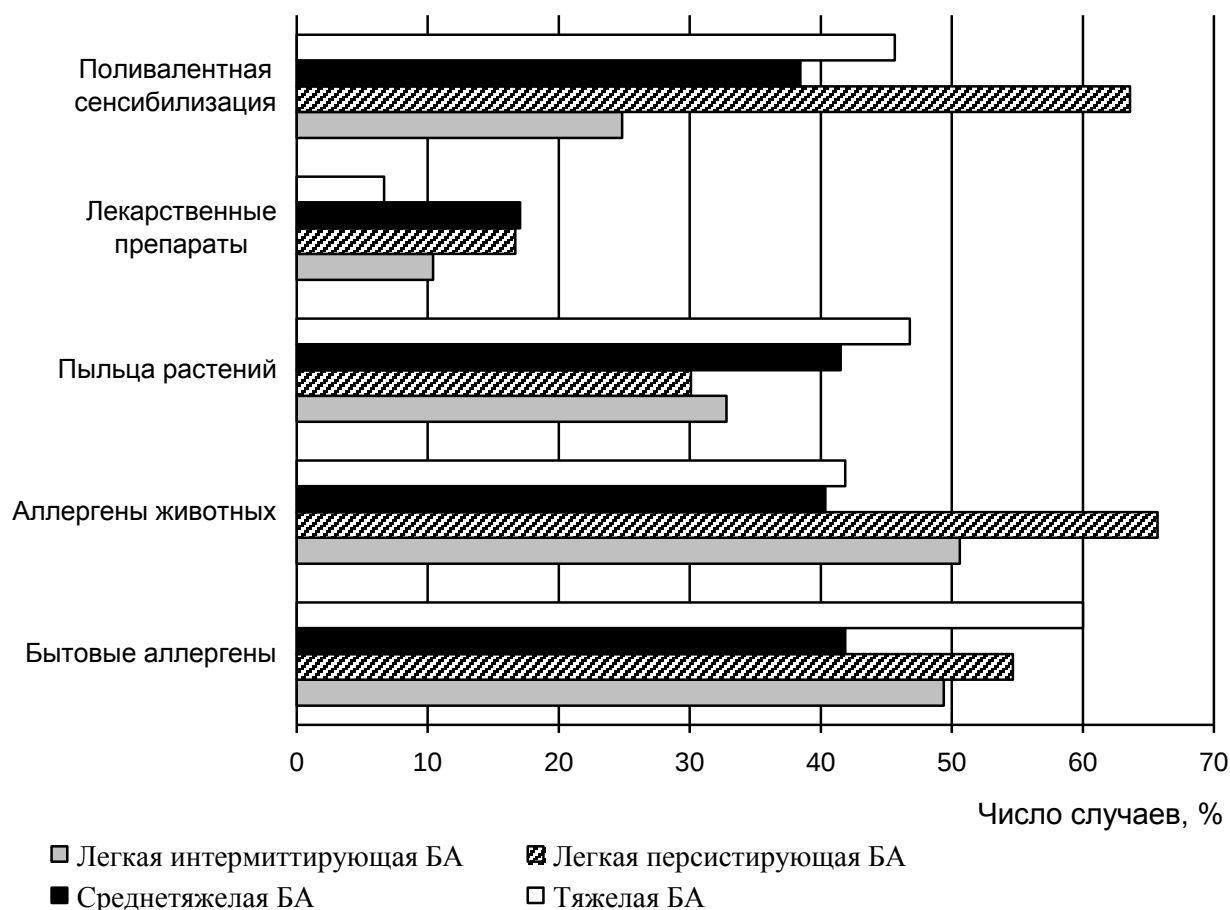


Рис. 2. Аллергены, вызывающие сенсibilизацию у детей с бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести заболевания

Неблагоприятным фоном, способствующим раннему развитию БА у детей, являются перинатальные поражения центральной нервной системы, которые имеют место в раннем возрасте более чем у половины больных детей (54,7%). Неврологическая патология сохраняется в более старшем возрасте у 25,07% пациентов с БА, усугубляя течение заболевания [184].

Более чем у половины детей (69,33%) в анамнезе отмечались проявления атопического дерматита. У большинства кожные аллергические проявления сохранялись в старшем возрасте.

Мы отметили (табл. 3), что у 84,63% пациентов со среднетяжелой и у 62,21% с тяжелой формой заболевания БА диагностирована только в возрасте старше 5 лет при рецидивах обструктивного синдрома с экспираторной одышкой и дистанционными хрипами, зарегистрированными в раннем возрасте.

Таблица 3

Показатели соответствия времени манифестации заболевания
и сроков установления диагноза бронхиальной астмы у детей, %

Параметр	Градация параметра	Степень тяжести		
		Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Возраст манифестации заболевания	1–2 года	40,81	31,26	22,24
	3–5 лет	40,39	46,50	48,88
	старше 5 лет	18,80	22,24	28,88
Возраст установления диагноза	1–2 года	–	4,25	4,46
	3–5 лет	0,92	11,12	33,33
	старше 5 лет	99,08	84,63	62,21

Среди 22,24% пациентов с тяжелой БА при наличии эпизодов бронхиальной обструкции в раннем возрасте своевременный диагноз был установлен лишь у 4,46%.

Манифестация заболевания в подростковом возрасте зарегистрирована у 12,5% детей. Это в основном пациенты с легким течением заболевания (62,5%) и астмой средней тяжести (37,5%). Тяжелая БА имела дебют в более раннем возрасте.

Данные, полученные в ходе анализа особенностей медико-биологического, социально-гигиенического, респираторного и аллергологического анамнеза (табл. 4, 5) у группы обследованных, подтверждают роль в формировании данной патологии значительного числа эндогенных и экзогенных факторов, наиболее значимыми из которых являлись: отягощенный генеалогический анамнез (53,65%); неблагоприятное течение ante-, intra- и неонатального периодов (61,85%); пассивное курение (51,54%); плохие жилищно-бытовые условия (37,11%); неблагоприятный микроклимат семьи (53,4%).

Наиболее часто у детей, страдающих БА, регистрировалась сенсibilизация к пищевым и эпидермальным аллергенам (см. рис. 2). По мере утяжеления заболевания на первый план выступали бытовые и пыльцевые аллергены.

Поливалентная аллергия превалировала у детей с легкой персистирующей БА. Отмеченная этапность смены профиля сенсibilизации зависела не только от тяжести, но и от длительности заболевания и возраста ребенка [179]. В последнее время у больных БА все чаще отмечают раннюю сенсibilизацию к широкому спектру аллергенов – полисенсibilизацию [179, 111].

Самыми частыми триггерами у обследуемых больных (рис. 3, табл. 6) независимо от «стажа» заболевания являлись причинно-значимые аллергены, острые респираторные вирусные инфекции, физическая нагрузка и изменение метеорологической ситуации, что не противоречит результатам других исследователей [184, 186, 193, 208, 239, 270; 293; 331, 341, 314, 347].

Частота ночных приступов коррелировала с тяжестью заболевания. Среди детей, имеющих легкую БА, у 78% ночные приступы отсутствовали, тогда как у 22% отмечались редкие эпизоды приступов во время сна (в среднем до 3 раз в неделю). Редкие эпизоды экспираторной одышки в ночное время имели место у 45% детей со среднетяжелой БА, ежедневные ночные приступы удушья отмечались у 19% обследованных. У 14,2% пациентов с тяжелой БА отмечались редкие приступы, у 44,9% – 2–3 раза в неделю, а у 40,9% регистрировались ежедневные ночные приступы.

Таблица 4

Характеристика медико-биологического анамнеза у детей с бронхиальной астмой

Показатель	Градация показателя	Контроль	Больные бронхиальной астмой			
			Легкая интермиттирующая	Легкая персистирующая	Средне- тяжелая	Тяжелая
Состояние здоровья матери	Здорова	90,43	43,06	48,23	35,04	13,89
	Аллергическая патология	9,57	56,94	51,77	64,96	86,11
Состояние здоровья отца	Здоров	92,16	59,74	58,87	64,96	64,46
	Аллергические патология	7,83	40,26	41,11	35,04	35,54
Генеалогический анамнез	Не отягощен	60,79	16,68	8,52	7,69	13,32
	Наличие бронхиальной астмы	–	19,43	34,73	35,05	44,45
	Другая аллергическая патология	3,91	63,89	56,75	57,26	42,23
Профессиональные вредности	У матери	2,33	25,00	26,95	31,62	31,11
	У отца	97,67	31,94	39	29,91	26,67
Количество беременностей	Первая	58,82	26,39	37,59	35,90	40,00
	Повторная	41,18	73,61	62,41	64,10	60,00
Исход предыдущей беременности	Рождение здоровых детей	82,85	76,39	59,57	63,24	66,67
	Искусственное прерывание	18,57	19,44	23,40	20,51	22,22
	Выкидыши, мертворождения	8,57	4,17	17,03	16,25	11,11
Течение беременности	Физиологическое	80,30	77,78	33,33	37,61	40,00
	Патология беременности	19,70	22,22	66,67	62,39	60,00
Прием лекарственных препаратов во время беременности	Нет	96,08	84,72	66,67	63,25	55,56
	Да	3,02	15,28	33,33	36,75	44,44

Показатель	Градация показателя	Контроль	Больные бронхиальной астмой			
			Легкая интермиттирующая	Легкая персистирующая	Средне- тяжелая	Тяжелая
Роды	В срок	92,16	87,50	79,43	87,18	77,78
	Преждевременные	7,84	12,50	20,57	12,82	22,22
Асфиксия при рождении	Нет	90,20	88,89	82,98	68,38	73,33
	Да	9,80	11,11	17,02	31,62	26,67
Приложен к груди	1-е сутки	64,72	65,28	16,31	31,62	26,67
	2–3 сутки	31,38	31,94	56,74	45,30	64,44
	Позднее 3 суток	3,90	2,78	26,95	23,08	8,89
Продолжительность естественного вскармливания	1 мес.	5,86	4,17	8,51	11,97	13,33
	4 мес.	27,47	18,06	55,32	67,52	48,89
	Более 4 мес.	60,65	33,34	5,67	9,40	6,67
	Не проводилось	6,02	6,94	30,56	11,11	31,11
Патология ЦНС в анамнезе	Нет	14,83	40,28	42,55	52,99	28,89
	Да	85,17	59,72	57,45	47,01	71,11
Патология ЦНС в настоящее время	Нет	89,85	87,50	82,98	75,21	77,78
	Есть	10,15	12,50	17,02	24,79	22,22
Кожные аллергические проявления на 1 году	Нет	82,46	38,89	28,37	35,90	22,22
	Да	17,54	61,11	71,63	64,10	77,78
Кожные аллергические проявления в настоящее время	Нет	94,57	91,67	89,36	85,47	82,22
	Да	5,43	8,33	10,64	14,53	17,78

Таблица 5

Характеристика социально-гигиенических факторов
при различной степени тяжести бронхиальной астмы у детей, %

Изучаемые параметры	Градация параметра	Контроль	Тяжесть бронхиальной астмы				
			Легкая		Средней степени тяжести	Тяжелая	Всего
			Интермиттирующая	Персистирующая			
Пассивное курение	Есть	38,45	42,80	49,84	50,23	52,33	51,54
	Нет	61,55	57,20	50,16	49,77	47,67	48,46
Жилищно-бытовые условия	Удовлетвл.	75,62	69,30	54,67	72,01	23,16	62,89
	Неудовл.	24,38	30,70	45,33	27,99	76,84	37,11
Наличие рядом промышленных предприятий	Нет	79,66	71,10	69,96	72,44	70,34	68,05
	Есть	20,34	28,90	30,04	27,56	29,66	31,95
Закаливающие процедуры	Есть	35,17	35,20	33,62	33,96	36,02	35,48
	Нет	64,83	64,80	66,38	66,04	63,98	64,52
Характер семьи	Полная	84,70	87,0	81,67	76,02	21,65	50,50
	Неполная	15,30	13,0	18,33	23,98	78,35	49,50

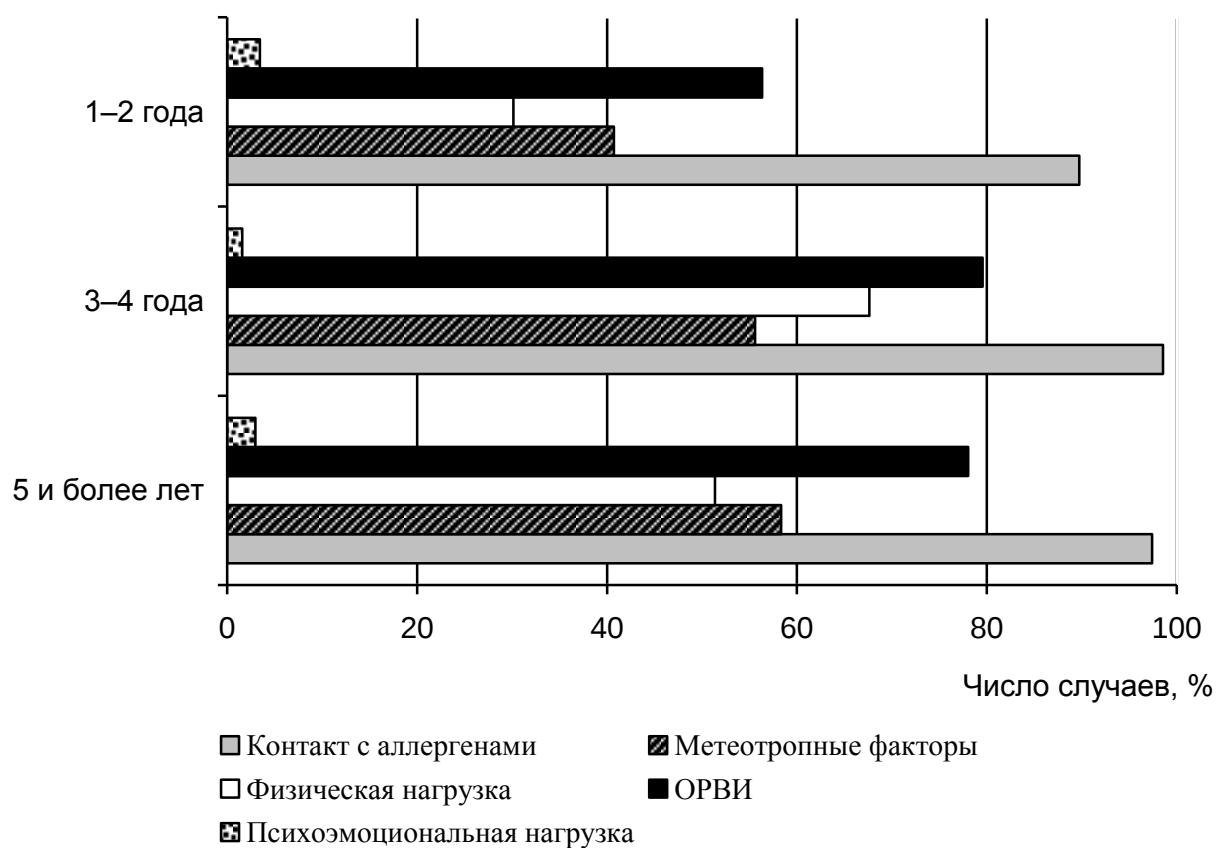


Рис. 3. Триггеры, вызывающие обострение бронхиальной астмы у детей при различной длительности заболевания

Таблица 6

Триггеры, запускающие обострение бронхиальной астмы у детей при различной длительности заболевания, %

Триггеры	Длительность БА		
	1–2 года (n = 96)	3–4 года (n = 99)	5 и более лет (n = 180)
Причинно значимые аллергены	89,58	97,98	97,22
Изменение метеоситуации	40,63	55,56	58,33
Стрессовые ситуации	3,44	2,02	2,78
Физическая активность	30,13	67,68	51,67
Острые респираторные инфекции	56,33	79,80	77,78

У 4,8% детей приступы купировались самостоятельно, в покое. Это пациенты с легкой интермиттирующей астмой. Купировали приступ, используя ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (беротек, беродуал, сальбутамол, атровент), 85,7% пациентов.

Анализ базисной терапии показал, что не получали базисную терапию 36% детей с легким, 43,5% – со среднетяжелым и 16,0% – с тяжелым вариантом заболевания.

Достаточно большое число детей с БА, совсем не получающих или получающих неадекватную базисную терапию, свидетельствует о серьезных недостатках в диспансерном наблюдении, особенно при тяжелом течении заболевания.

Астматические статусы в анамнезе отметили 13 детей. Частота статусов зависела от тяжести заболевания: у 9 детей регистрировалась тяжелая астма и четверо страдали среднетяжелой формой заболевания. Следует отметить, что 70% астматических статусов зафиксировано в пубертатном периоде.

Большинство детей с легкой (83,04%) и среднетяжелой астмой (85,68%) отмечали сезонность обострений. При тяжелой астме эта закономерность ослабевала и отмечалась у 37,90% пациентов.

Полученные данные подтвердили мультифакториальную природу данного заболевания, формирующегося на основе взаимодействия эндо- и экзогенных факторов [27, 184, 186].

Период предвестников, который предшествовал приступу одышки и характеризовался заложенностью носа, ринореей, чиханием, зудом и першением в горле, конъюнктивитом, слезотечением, изменением поведения, вялостью, нарушением аппетита и сна, отмечался у 25,6% детей.

У больных в периоде обострения нами зарегистрированы кардиологические симптомы: учащенное сердцебиение, приглушение сердечных тонов.

Эозинофилия при лабораторном обследовании в приступный период отмечена у 73,70% детей.

Изучение показателей респираторной активности легких выявило нарушения бронхиальной проходимости на различных уровнях респираторного тракта, с преобладанием обструктивных нарушений.

Наиболее характерными изменениями в периоде обострения (рис. 4) были уменьшение максимальной объемной скорости потока воздуха на всем протяжении бронхиального тракта (МОС25 – $75,26 \pm 2,7\%$; МОС50 – $70,51 \pm 3,54\%$) с максимальной степенью выраженности в дистальных отделах бронхов (МОС75 – $68,98 \pm 3,61\%$).

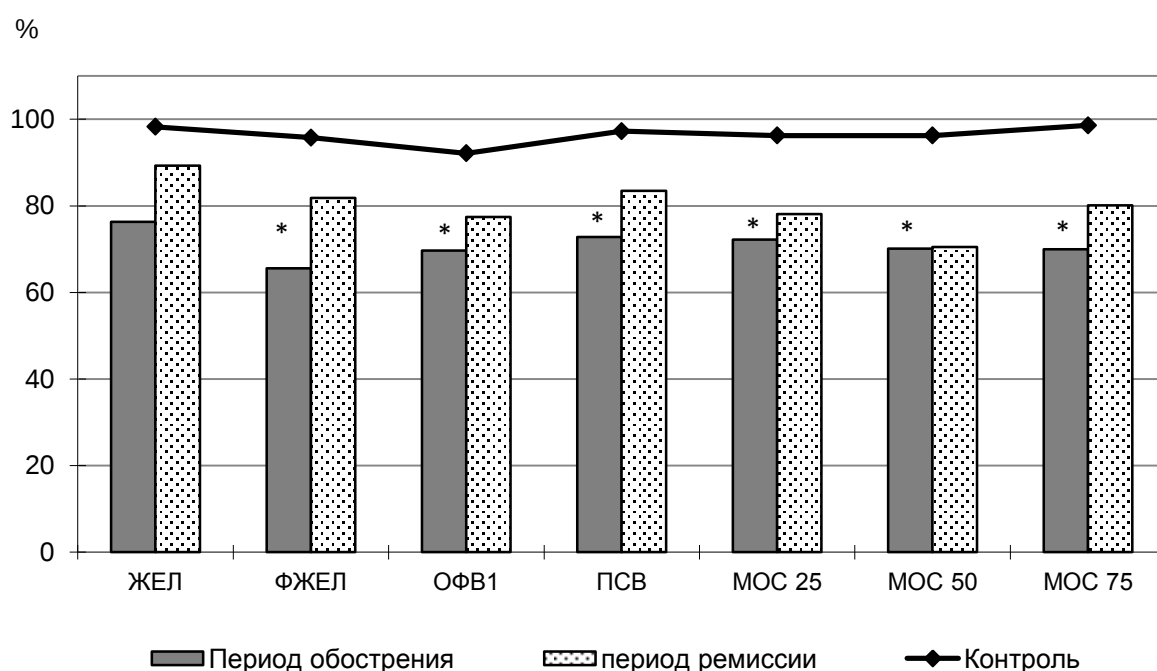


Рис. 4. Объемно-скоростные параметры бронхиальной проходимости в периоде обострения и ремиссии у детей с бронхиальной астмой.

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$

При обострении легкой персистирующей астмы нами отмечены минимальные отклонения показателей функции внешнего дыхания. Имело место умеренное снижение объема форсированного выдоха ($76,04 \pm 5,76\%$) и МОС 75 ($77,39 \pm 3,44\%$).

Среднетяжелая астма характеризовалась значительными обструктивными нарушениями, характеризующимися уменьшением ФЖЕЛ ($67,74 \pm 1,63\%$),

ОФВ1 ($68,72 \pm 3,19\%$), а также существенными изменениями проходимости периферических бронхов (МОС75 – $73,14 \pm 3,46\%$).

Максимальные изменения легочной вентиляции с преобладанием обструкции в дистальных отделах выявлены у детей с тяжелой БА. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение ЖЕЛ ($72,75 \pm 4,84\%$), ОФВ1 ($66,14 \pm 4,74\%$), пиковой скорости выдоха ($74,28 \pm 4,14\%$), МОС75 ($65,58 \pm 3,61\%$), обусловленных персистирующим воспалением в дыхательных путях, что приводило к изменению в архитектуре и ремоделированию бронхов, способствующим поддержанию резистентной бронхиальной обструкции [159, 304].

При достижении контроля над симптомами заболевания нарушения бронхиальной проходимости также зависели от тяжести заболевания.

Полное восстановление легочной вентиляции зарегистрировано нами при легкой БА. Среднетяжелая астма параллельно купированию клинических проявлений обострения характеризовалась сохранением инструментальных проявлений бронхиальной обструкции (ОФВ1 – $78,47 \pm 2,67\%$; МОС75 – $76,95 \pm 5,00\%$).

У детей с тяжелой формой заболевания нарушение бронхиальной проходимости сохранялось более стойко. Отмечалось выраженное снижение ОФВ1 до $73,25 \pm 3,06\%$ и уменьшение скорости потока форсированного выдоха на всем протяжении кривой поток – объем: МОС25 – $69,75 \pm 3,43\%$, МОС50 – $75,98 \pm 3,57\%$, МОС75 – $72,38 \pm 3,45\%$, отражающие персистирующую бронхоконстрикцию и потенцирующие нарушение архитектуры и ремоделирование дыхательного тракта.

Изучение функциональной активности цилиарного аппарата выявило различные изменения мукоцилиарного клиренса в зависимости от периода и выраженности патологического процесса в бронхиальном дереве (табл. 7, 8, рис. 5).

Наиболее значительное замедление мукоцилиарного дренажа зарегистрировано в периоде обострения БА ($23,58 \pm 1,50$ мин).

Таблица 7

Объемно-скоростные параметры функции внешнего дыхания и активность мерцательного эпителия
в периоде обострения бронхиальной астмы при различной степени тяжести заболевания

Параметр	Контроль	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая интермиттирующая (n = 26)	Легкая персистирующая (n = 52)	Средней степени тяжести (n = 43)	Тяжелая (n = 17)
ЖЕЛ, %	98,25 ± 3,77	80,42 ± 3,87	82,04 ± 7,06	79,22 ± 3,71	72,75 ± 4,84*
ФЖЕЛ, %	90,75 ± 1,11	81,55 ± 3,43	78,05 ± 2,17	67,74 ± 1,63* [#] @	60,74 ± 5,86* [#] @
ОФВ1, %	92,14 ± 3,42	79,14 ± 1,63	76,04 ± 5,76*	68,72 ± 3,19* [#]	66,14 ± 4,74*
Пиковая скорость выдоха, %	94,25 ± 2,06	87,37 ± 5,42	87,08 ± 2,04	71,36 ± 3,47* [@]	74,28 ± 4,14* [#] @
МОС ₂₅ , %	96,25 ± 2,86	83,39 ± 3,25	82,33 ± 6,77	76,43 ± 6,22	67,17 ± 6,85* [#]
МОС ₅₀ , %	92,24 ± 2,31	80,34 ± 3,43	80,34 ± 3,23	80,52 ± 3,47	73,14 ± 3,87*
МОС ₇₅ , %	93,59 ± 2,50	73,65 ± 4,43*	77,39 ± 3,44*	73,14 ± 3,46*	65,58 ± 3,61* ⁺
Мукоцилиарный клиренс, мин	10,08 ± 2,33	17,45 ± 0,63*	18,35 ± 2,07*	23,44 ± 1,73* [#]	26,94 ± 1,38* [#] @

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с: * – контролем; [#] – пациентами с легкой интермиттирующей астмой; @ – пациентами с легкой персистирующей астмой; ⁺ – пациентами с тяжелой астмой.

Таблица 8

Объемно-скоростные параметры функции внешнего дыхания и активность мерцательного эпителия
в период ремиссии бронхиальной астмы при различной степени тяжести заболевания

Показатель	Здоровые (n = 35)	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая интермиттирующая (n = 24)	Легкая персистирующая (n = 43)	Средней степени тяжести (n = 36)	Тяжелая (n = 18)
ЖЕЛ, %	98,25 ± 3,77	98,33 ± 2,33 ⁺	96,18 ± 9,8	90,40 ± 3,60	88,00 ± 8,31
ФЖЕЛ, %	90,75 ± 1,11	89,00 ± 3,76 ⁺	91,50 ± 4,25	79,58 ± 3,19 ^{# @}	77,33 ± 2,67* [#]
ОФВ1, %	92,14 ± 3,42	93,56 ± 2,99 ⁺	93,18 ± 5,12	78,47 ± 2,67* ^{# @}	73,25 ± 3,06* [#]
Пиковая скорость выдоха, %	94,25 ± 2,06	90,80 ± 2,36	90,43 ± 5,92	85,79 ± 3,50	71,23 ± 7,38 [#]
МОС ₂₅ , %	96,25 ± 2,86	93,50 ± 4,71	94,00 ± 2,35	84,77 ± 9,46**	69,75 ± 3,43* [#]
МОС ₅₀ , %	92,24 ± 2,31	90,89 ± 5,70 ⁺	99,74 ± 6,78	76,42 ± 4,72 ^{# @}	75,98 ± 3,57* ^{# @}
МОС ₇₅ , %	93,59 ± 2,50	94,38 ± 3,49 ⁺	99,90 ± 6,95	76,95 ± 5,00 ^{# @}	72,38 ± 3,45* ^{# @}
Мукоцилиарный клиренс, мин	10,08 ± 2,33	14,12 ± 1,54	14,60 ± 2,15	16,50 ± 1,31* ^{**}	19,23 ± 2,25*

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с: * – контролем; [#] – пациентами с легкой интермиттирующей астмой; [@] – пациентами с легкой персистирующей астмой; ⁺ – пациентами с тяжелой астмой.

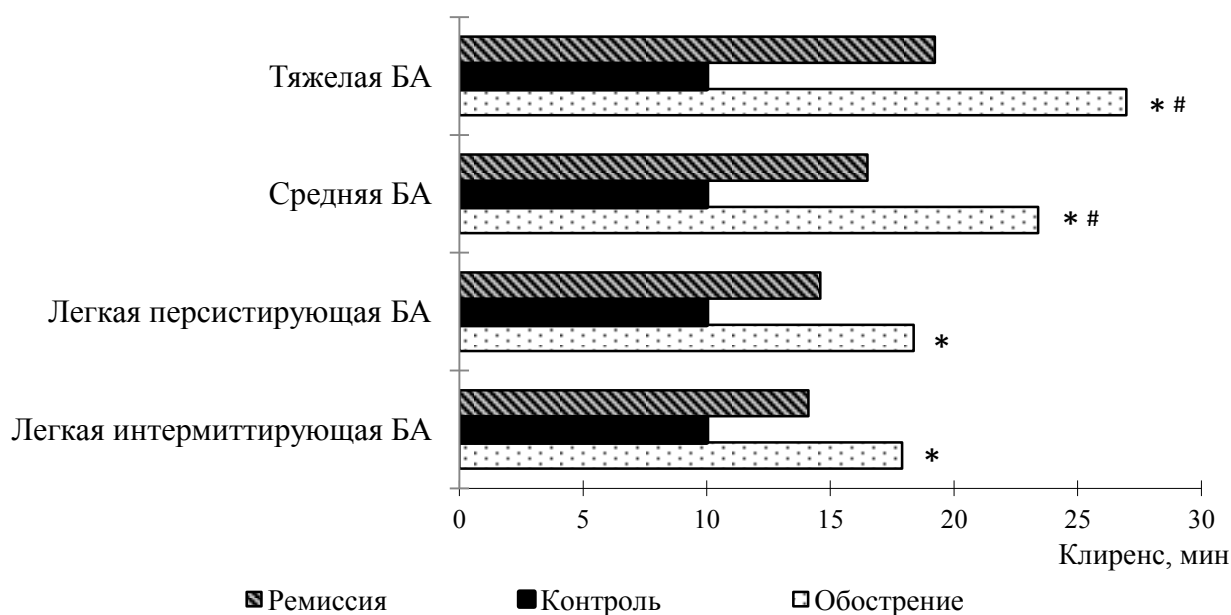


Рис. 5. Мукоцилиарный клиренс при бронхиальной астме в различные периоды заболевания в зависимости от тяжести процесса.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, # – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой

Функциональное состояние изучаемого параметра у детей зависело от тяжести БА. Нами отмечено, что даже при минимальной активности воспалительного процесса, сопровождающего легкую интермиттирующую и персистирующую астму, отмечается замедление мукоцилиарного клиренса до $17,45 \pm 0,63$ и $18,35 \pm 2,07$ мин соответственно. Максимальное угнетение функции мерцательного эпителия зарегистрировано при среднетяжелой ($23,44 \pm 1,73$ мин) и тяжелой астме ($26,94 \pm 1,38$ мин).

Выраженность нарушений функциональной активности мерцательного эпителия по мере стихания обострения уменьшалась, однако темпы восстановления цилиарной активности ресничек у детей при различной степени астмы были различными. Так, в ремиссию легкой БА происходило восстановление мукоцилиарного клиренса, тогда как при среднетяжелой и тяжелой формах выравнивания этого показателя не происходило ($16,50 \pm 1,31$ и $19,23 \pm 2,25$ с; в контроле – $10,08 \pm 2,33$ с).

Результаты работы И. В. Озерской, Н. А. Геппе (2011) [154] также показали, что восстановление фазовых характеристик движения ресничек мерцательного эпителия происходит значительно позднее установления клинических и функциональных критериев ремиссии.

Рецидивы бронхиальной обструкции, персистирующая гипоксия, дискринические нарушения обуславливают нарушение вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета, усугубляя бронхиальную обструкцию [177, 227, 318].

С целью количественного анализа клинической симптоматики мы использовали расчет клинического индекса (КИ) (согласно протоколу Американской торакальной ассоциации), который позволяет оценить тяжесть состояния и провести мониторинг эффективности терапии.

Основные градации КИ охватывали балльную оценку проявлений обострения астмы: частоты дыхания, участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, ночные и дневные симптомы, динамики хрипов, особенностей дыхания, ОФВ₁, вариабельности суточной проходимости бронхов, объема терапии, в т.ч. частоты приема короткодействующих бронхолитиков. Указанные критерии отслеживали, регистрировали и оценивали каждый день на протяжении всего срока наблюдения (табл. 9).

Обострение интермиттирующей астмы характеризовалось КИ, равным $8,4 \pm 0,4$ балла, легкой персистирующей – $11,0 \pm 1,5$ балла, среднетяжелой – $15,1 \pm 0,7$ балла и тяжелой – $21,1 \pm 0,8$ балла.

На фоне проводимой терапии у пациентов отмечалось улучшение состояния и снижение КИ.

Обратная динамика симптомов обострения была также детерминирована тяжестью заболевания. Кашель при легкой интермиттирующей БА отмечался на протяжении $2,4 \pm 0,4$ дня, хрипы – $1,5 \pm 0,3$ дня. При легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА кашель выявлялся в течение $2,9 \pm 0,2$; $5,7 \pm 0,4$ и $8,6 \pm 1,0$ дня соответственно. Свистящие хрипы при тяжелой БА выявлялись в течение $2,8 \pm 0,4$; $4,1 \pm 0,39$ и $7,2 \pm 1,1$ дня соответственно.

Динамика клинического индекса у детей с бронхиальной астмой
при различной степени тяжести заболевания

Показатель		Степень тяжести			
		Легкая БА		Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
		интермиттирующая	персистирующая		
КИ, баллы					
День обсле- дования	1-й	8,4 ± 0,4	11,0 ± 1,5	15,1 ± 0,7	21,1 ± 0,8
	3-й	3,5 ± 0,2	5,0 ± 1,2	6,9 ± 0,5	8,8 ± 0,6
	7-й	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,6	3,5 ± 0,3	7,9 ± 1,1
	14-й	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,3	2,3 ± 0,1	4,3 ± 0,7
	21-й	0,9 ± 0,08	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,09	2,4 ± 0,2
Длительность сохранения симптомов, дни					
Кашель		2,4 ± 0,4	2,9 ± 0,2	5,7 ± 0,4	8,6 ± 1,0
Жесткое дыхание		3,5 ± 0,3	4,5 ± 1,5	5,8 ± 0,5	9,5 ± 0,8
Хрипы		1,5 ± 0,3	2,8 ± 0,4	4,1 ± 0,39	7,2 ± 1,1

Приведенные результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований [7, 122].

Представленные данные показали, что преобладающими нарушениями респираторной активности легких при БА у детей являются обструктивные нарушения, максимально выраженные при тяжелом варианте заболевания. Характерной особенностью является сохранение обструктивных изменений вне периода обострения, выраженность которых детерминирована тяжестью заболевания.

Выявленные респираторные изменения, вероятно, могут входить в число патогенетических факторов, способствующих не только возникновению, но и пролонгированию воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

Глава 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Изменения морфометрических параметров красных клеток периферической крови

Поскольку в патогенезе воспаления при БА особое место занимают эритроциты, полифункциональная активность которых во многом определяется характером структурных изменений клеток, мы изучили их морфометрические параметры и роль в формировании компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакций у детей в зависимости от периода и тяжести заболевания.

Согласно полученным данным (табл. 10–12, рис. 6–11), морфологические параметры эритроцитарных клеток у больных претерпевают изменения, зависящие от степени тяжести и периода БА.

В периоде обострения заболевания отмечены отклонения эритроцитометрических показателей – снижение среднего диаметра эритроцита (СДЭ) ($6,95 \pm 0,04$ мкм) на фоне сохранения в референсном диапазоне значений среднего объема клетки (MCV) ($85,7 \pm 1,2$ мм³) в сравнении с контролем ($7,55 \pm 0,01$ мкм и $83,7 \pm 0,8$ мм³ соответственно), что свидетельствовало о развитии микро- и сфероцитоза.

Сферуляция красных клеток крови отражает, на наш взгляд, адаптивный характер изменений качественного состава клеточной популяции, направленный на увеличение дыхательной поверхности эритроцитов и повышение кислородной емкости крови, которые необходимы для поддержания адекватной тканевой перфузии на фоне пароксизмов бронхиальной обструкции.

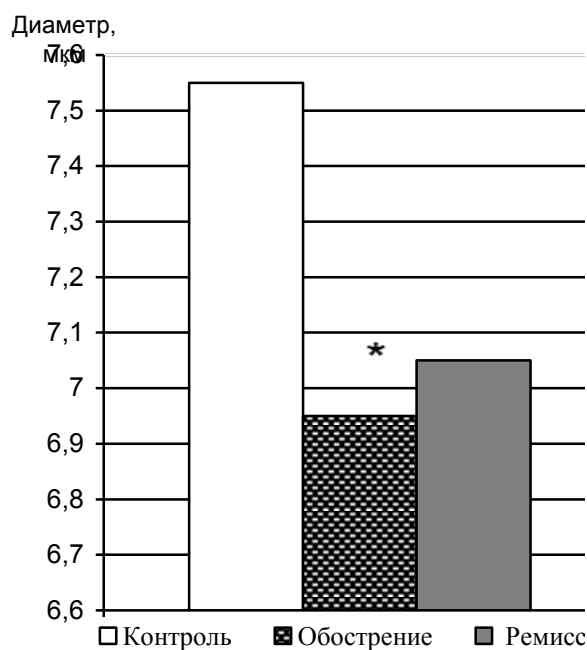


Рис. 6. Средний диаметр эритроцитов в различные периоды бронхиальной астмы у детей

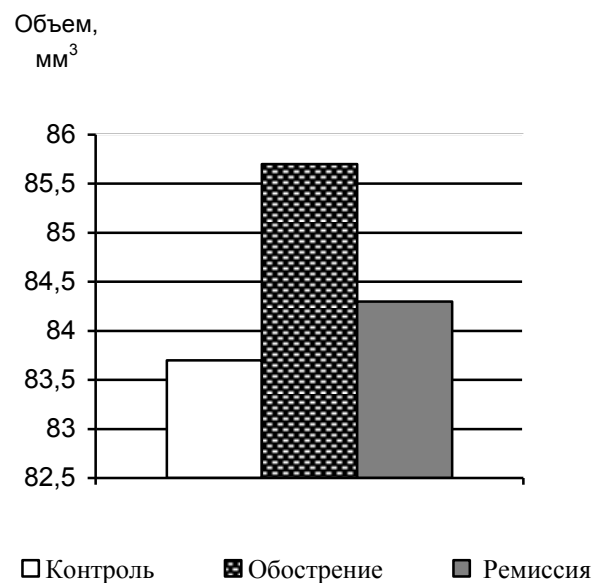


Рис. 7. Средний объем эритроцита в различные периоды бронхиальной астмы у детей

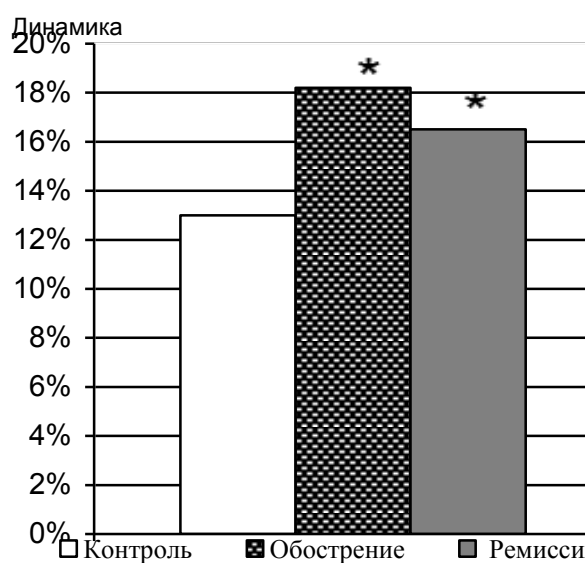


Рис. 8. Динамика изменений коэффициента вариации эритроцитометрической кривой в различные периоды бронхиальной астмы у детей

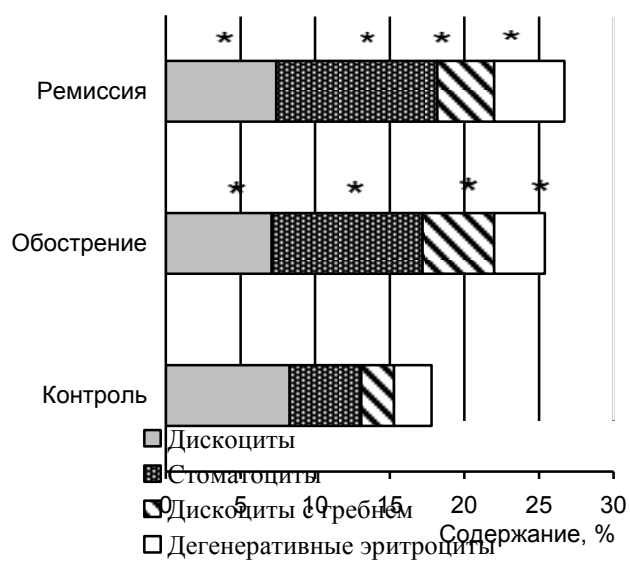


Рис. 9. Содержание эритроцитов с измененной архитектурой в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$

Морфометрические параметры эритроцитов
в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Показатель	Контроль (n = 35)	Периоды заболевания	
		Обострение (n = 83)	Ремиссия (n = 75)
СДЭ (средний диаметр эритроцитов), мкм	7,55 ± 0,01	6,95 ± 0,04*	7,27 ± 0,03
Средний объем эритроцита (MCV), мм ³	83,7 ± 0,8	85,7 ± 1,2	84,3 ± 0,7
Коэффициент вариации эритроцитометрической кривой (RDW), %	13,3 ± 0,4	18,2 ± 0,9*	16,5 ± 0,7*
Дискоциты, %	83,0 ± 1,4	70,1 ± 1,1*	74,1 ± 1,6*
Стоматоциты, %	4,8 ± 0,4	10,1 ± 0,6*	10,8 ± 1,2*
Дискоциты с гребнем, %	2,2 ± 0,5	4,8 ± 0,3*	3,8 ± 0,4*
Дегенеративные эритроциты, %	2,5 ± 0,5	3,4 ± 0,2*	4,7 ± 0,5* **

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – группы контроля; ** – периода обострения.

При анализе эритроцитарной гистограммы в периоде обострения БА мы обратили внимание на увеличение коэффициента вариации эритроцитометрической кривой (RDW – 18,2 ± 0,9%) со сдвигом влево, превышающее контрольные значения (RDW – 13,3 ± 0,4%) в 1,2 раза и отражающее неоднородность пула циркулирующих эритроцитов, развитие микро-, анизоцитоза.

Выявленная трансформация эритроцитов и дезорганизация их ультраструктуры, вероятно, относится к числу реакций общепатологического характера и является предопределенной реакцией эритроцитов на повреждающие воздействия (гипоксия, воздействие медиаторов аллергического воспаления и цитокинов) [188, 189].

При обострении заболевания зарегистрированы изменения поверхностной архитектоники эритроцитов.

На фоне достоверного ($p < 0,05$) сокращения численности популяции функционально полноценных двояковогнутых дискоцитов ($70,1 \pm 1,1\%$) отмечалось увеличение количества трансформированных клеток, находящихся на разных стадиях дегенеративных изменений: стоматоциты ($10,1 \pm 0,6\%$), дискоциты с «гребнем» ($4,8 \pm 0,3\%$), дегенеративно-измененные клетки красной крови ($3,4 \pm 0,2\%$) в сравнении с контролем ($83,0 \pm 1,4$; $4,8 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5\%$ соответственно).

Отмеченный дисморфизм красных клеток крови свидетельствует, по видимому, о глубоких морфофункциональных повреждениях и дестабилизации мембран эритроцитов, непосредственно влияя на их функциональную активность. Не вызывает сомнения тот факт, что именно форма определяет «поведение» эритроцитов в микроциркуляторном русле, определяя адекватное межклеточное взаимодействие при осуществлении эритроцитами своей функции как контактной системы в патогенезе БА.

К механизмам дезорганизации плазматической мембраны эритроцитов, которые во многом определяют форму клетки, относят, прежде всего, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и дефицит энергопродукции [87, 189].

Морфологически деформированные эритроциты, являясь функционально несостоятельными, обуславливают недостаточную эффективность функционирования адаптивных механизмов эритроцитарной системы, направленных на нивелирование гипоксии и улучшение гемотканевой перфузии.

В периоде ремиссии заболевания направленность исследуемых параметров сохранялась, отражая пролонгированный характер выявленных изменений (см. табл. 10, рис. 6–9, 11).

Несмотря на отсутствие отклонений среднего диаметра ($7,27 \pm 0,03$ мкм) и объема красных клеток крови ($84,3 \pm 0,7$ мм³), выявлена морфологическая неоднородность пула изучаемых клеток, на что указывало повышение индекса эритроцитометрической кривой RDW до $16,5 \pm 0,7\%$ и накопление

в циркуляции патологически измененных форм эритроцитов (стоматоцитов – $10,8 \pm 1,2\%$, дискоцитов с гребнем – $3,8 \pm 0,4\%$, дегенеративных клеток – $4,7 \pm 0,5\%$), превышающее контрольные значения ($13,3 \pm 0,4$; $4,8 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5\%$ соответственно) на фоне снижения уровня дискоцитов ($74,1 \pm 1,6\%$).

В ходе исследования выявлена зависимость изучаемых показателей от тяжести БА (табл. 11).

Легкая интермиттирующая астма характеризовалась минимальными отклонениями морфологических свойств эритроцитов, затрагивающими в основном параметры, которые отражают диаметр красных клеток крови ($6,89 \pm 0,06$ мкм), в то время как MCV ($82,5 \pm 0,7$ мм³) не имел отличий от такового у здоровых детей (рис. 10, а, б).

Удельный вес дискоцитов снижался – $77,1 \pm 1,2\%$ (рис. 10, в), а дегенеративных форм эритроцитов увеличивался: стоматоциты – $5,9 \pm 0,1\%$, дискоциты с «гребнем» – $3,3 \pm 0,2\%$, дегенеративные клетки – $3,7 \pm 0,2\%$ в сравнении с контролем ($83,0 \pm 1,4$; $4,8 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5\%$ соответственно).

Однако нарастание морфологической неоднородности эритроцитарного пула не достигало пороговых уровней и не приводило к значимому смещению коэффициента вариации эритроцитометрической кривой (RDW) ($14,1 \pm 0,9\%$) (рис. 10, в).

При легкой персистирующей астме отмечено снижение диаметра эритроцитов ($6,95 \pm 0,04$ мкм) при сохранении референсных значений MCV ($84,9 \pm 1,1$ мм³), по-видимому, за счет повышенного анизоцитоза, о чем свидетельствовало увеличение RDW ($15,6 \pm 0,4\%$), превышающее контрольные значения ($13,3 \pm 0,4\%$).

Сферическая трансформация эритроцитов при легкой персистирующей БА отражает включение адаптационных механизмов, направленных на поддержание гомеостатического баланса кислородтранспортной системы, поддерживающей постоянство внутренней среды организма.

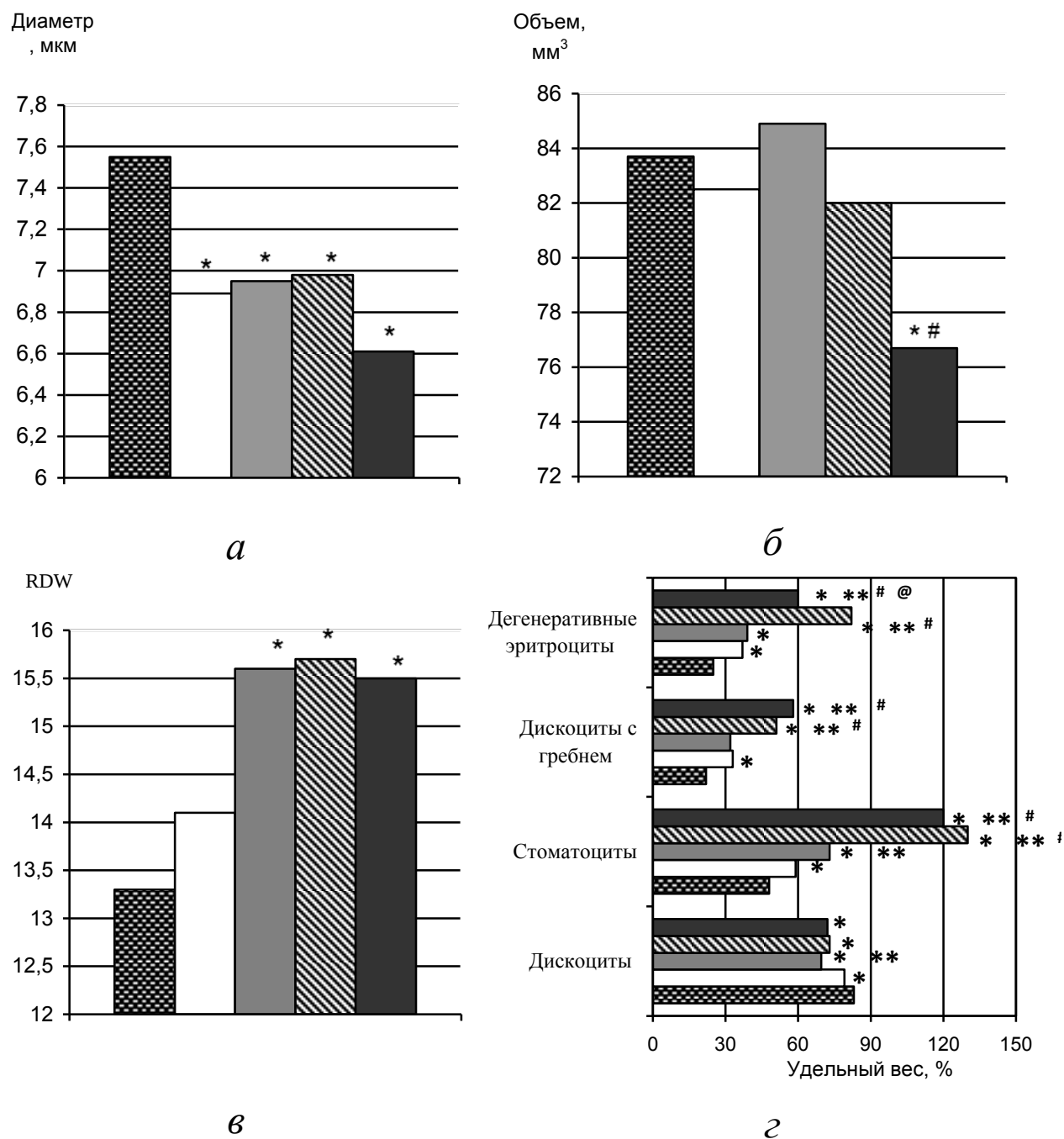


Рис. 10. Морфометрические параметры эритроцитов у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения: *а* – средний диаметр, *б* – средний объем, *в* – коэффициент вариации эритроцитометрической кривой, *г* – удельный вес эритроцитов с измененной цитоархитектоникой; ■ – контроль, □ – легкая интермиттирующая астма, ▒ – легкая персистирующая астма, ▨ – среднетяжелая астма, ■ – тяжелая астма. Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

Таблица 11

Морфометрические параметры и поверхностная архитектура эритроцитов
в периоде обострения заболевания при различной степени тяжести астмы у детей

Параметр	Здоровые (n = 35)	Тяжесть бронхиальной астмы			
		Легкая		Среднетяжелая (n = 26)	Тяжелая (n = 12)
		интермиттирующая (n = 17)	персистирующая (n = 28)		
СДЭ (средний диаметр эритроцитов), мкм	7,55 ± 0,01	6,89 ± 0,06*	6,95 ± 0,04*	6,98 ± 0,05*	6,61 ± 0,04*
MCV (средний объем эритроцитов), мм ³	83,7 ± 0,8	82,5 ± 0,7	84,9 ± 1,1	82,0 ± 1,1	76,7 ± 1,1* #
Коэффициент вариации эритроцитометрической кривой (RDW), %	13,3 ± 0,4	14,1 ± 0,9	15,6 ± 0,4*	15,7 ± 0,2*	15,5 ± 0,2*
Дискоциты, %	83,0 ± 1,4	77,1 ± 1,2*	69,5 ± 1,2* **	73,0 ± 1,5*	72,1 ± 1,4*
Стоматоциты, %	4,8 ± 0,4	5,9 ± 0,1*	7,3 ± 0,4* **	13,0 ± 0,4* ** #	15,0 ± 0,5* ** #
Дискоциты с «гребнем», %	2,2 ± 0,5	3,3 ± 0,2*	3,2 ± 0,3	5,1 ± 0,3* ** #	5,8 ± 0,5* ** #
Дискоциты с выростом, %	3,2 ± 0,9	3,9 ± 0,3	4,3 ± 0,2	5,0 ± 0,3*	5,4 ± 0,4*
Дегенеративные клетки, %	2,5 ± 0,5	3,7 ± 0,2 *	3,9 ± 0,4*	8,2 ± 0,3* ** #	6,0 ± 0,2* ** # @
Эхиноциты, %	2,2 ± 0,6	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,2	5,9 ± 0,4* ** #	3,4 ± 0,5 @

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – здоровых детей; ** – пациентов с интермиттирующей астмой; # – с легкой персистирующей бронхиальной астмой; @ – со среднетяжелой астмой.

В ходе анализа выявлено уменьшение количества дискоцитов ($69,5 \pm 1,2\%$) и увеличение стоматоцитов ($7,3 \pm 0,4\%$).

По мере утяжеления течения заболевания отмеченная направленность изменений достоверно углублялась.

Обострение среднетяжелой БА отличалось более выраженными сдвигами морфометрических показателей – снижением среднего диаметра ($6,98 \pm 0,05$ мкм) и сферуляцией эритроцитов ($MCV - 82,0 \pm 1,1$ мм³), а также циркуляцией в кровотоке повышенного количества эритроцитов с измененной поверхностной морфологией (дискоцитов с «гребнем» – $5,1 \pm 0,3\%$, эхиноцитов – $5,9 \pm 0,4\%$; стоматоцитов – $13,0 \pm 0,4\%$, дегенеративных форм эритроцитов – $8,2 \pm 0,3\%$).

Наиболее выраженные морфологические отклонения в системе эритрона зарегистрированы нами при обострении тяжелой БА. На фоне значительного снижения диаметра красных клеток крови ($6,61 \pm 0,04$ мкм) отмечена тенденция к снижению их объема ($MCV - 76,7 \pm 1,1$ мм³) в сравнении с контролем (СДЭ – $7,55 \pm 0,01$ мкм; $MCV - 83,7 \pm 0,8$ мм³), что, на наш взгляд, свидетельствовало о перенапряжении и истощении эритропоэтической функции костного мозга в условиях нарастающей гипоксии и гипоксемии [91].

В периоде обострения тяжелой БА достоверно ($p < 0,01$) увеличивалось содержание эритроцитов с измененной цитоархитектоникой: стоматоцитов – $15,0 \pm 0,5\%$, дискоцитов с «гребнем» – $5,8 \pm 0,5\%$, дегенеративных форм кровяных телец – $6,0 \pm 0,2\%$ в сравнении с контролем ($4,8 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5\%$ соответственно).

В периоде, свободном от приступов, изменения морфологического профиля эритроцитов также определялись степенью тяжести заболевания (табл. 12, рис. 11). Так, при легкой и среднетяжелой БА происходило постепенное выравнивание эритроцитарных морфометрических характеристик, за исключением показателя анизоцитоза ($RDW - 15,2 \pm 0,6$; $15,3 \pm 0,3$ и $16,0 \pm 0,4\%$ соответственно).

Таблица 12

Морфометрические параметры и поверхностная архитектура эритроцитов
в ремиссию астмы при различной тяжести заболевания

Параметр	Здоровые (n = 35)	Тяжесть бронхиальной астмы			
		Легкая		Среднетяжелая (n = 23)	Тяжелая (n = 11)
		интермиттирующая (n = 14)	персистирующая (n = 27)		
СДЭ (средний диаметр эритроцитов), мкм	7,55 ± 0,01	7,12 ± 0,03*	6,94 ± 0,05*	6,97 ± 0,04*	6,96 ± 0,06* **
MCV (средний объем эритроцитов), мм ³	83,7 ± 0,8	82,3 ± 0,6	81,9 ± 0,7	82,6 ± 0,5	84,5 ± 0,5
Коэффициент вариации эритроцитометрической кривой (RDW), %	13,3 ± 0,4	15,2 ± 0,6*	15,3 ± 0,3*	16,0 ± 0,4*	15,2 ± 0,7*
Дискоциты, %	83,0 ± 1,4	76,8 ± 2,5*	76,2 ± 2,3*	71,0 ± 2,5*	74,8 ± 2,7*
Стоматоциты, %	4,8 ± 0,4	5,1 ± 1,2	7,9 ± 1,0*	12,3 ± 0,9* ** #	11,3 ± 2,0* **
Дискоциты с «гребнем», %	2,2 ± 0,5	3,5 ± 0,9	4,1 ± 0,7*	3,9 ± 0,6*	3,4 ± 0,6
Дискоциты с выростом, %	3,2 ± 0,9	4,1 ± 0,7	5,7 ± 0,5*	5,8 ± 0,7*	6,2 ± 0,7*
Дегенеративные клетки, %	2,5 ± 0,5	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,5	6,6 ± 0,6* ** #	4,0 ± 0,7 [@]
Эхиноциты, %	2,2 ± 0,6	3,1 ± 0,5	4,6 ± 0,7*	4,8 ± 0,5* **	3,4 ± 0,5 [@]

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – здоровых детей; ** – пациентов с интермиттирующей астмой; # – с легкой персистирующей бронхиальной астмой; @ – со среднетяжелой астмой.

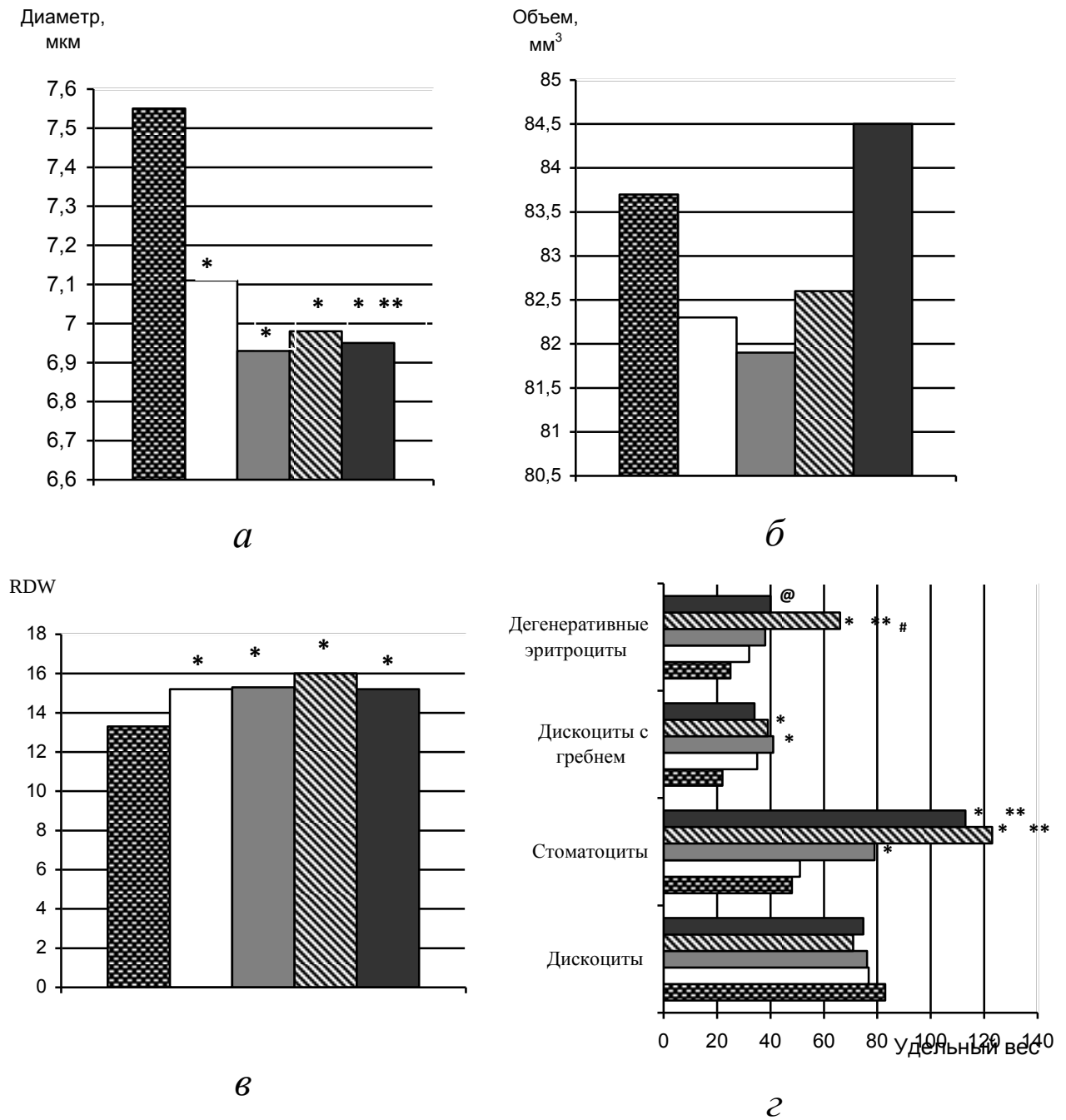


Рис. 11. Морфометрические параметры эритроцитов у детей с бронхиальной астмой в периоде ремиссии: *а* – средний диаметр, *б* – средний объем, *в* – коэффициент вариации эритроцитометрической кривой, *г* – удельный вес эритроцитов с измененной цитоархитектоникой; ■ – контроль, □ – легкая интермиттирующая астма, ▒ – легкая персистирующая астма, ▨ – среднетяжелая астма, ■ – тяжелая астма. Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

Так же как и в периоде обострения, наиболее серьезные и пролонгированные изменения морфологии эритроцитов зарегистрированы у пациентов с тяжелой БА.

На фоне повышенного количества морфологически измененных клеток (дискоциты с «гребнем» – $3,4 \pm 0,6\%$, стоматоциты – $11,3 \pm 2,0\%$, дискоциты с выростом – $6,2 \pm 0,7\%$) и анизоцитоза ($RDW - 15,2 \pm 0,7\%$) отмечено сохранение сфероцитарной трансформации красных клеток крови, сопряженное со снижением СДЭ ($6,96 \pm 0,06$ мкм) при нормальном MCV ($84,5 \pm 0,5$ мм³).

Отмеченные изменения структурной организации эритроцитов в виде сферуляции клеток в ремиссию тяжелой БА следует, на наш взгляд, рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на нивелирование кислородной недостаточности и предотвращение персистенции воспаления в бронхолегочной системе и прогрессивного течения заболевания.

Таким образом, наши исследования показали, что течение БА у детей сопровождалось стадийными изменениями морфологического профиля эритроцитов, зависящего от периода и степени тяжести заболевания.

Компенсаторная реакция со стороны красной крови в виде сферуляции клеток в ответ на эпизоды бронхиальной обструкции приводила в определенной степени к нивелированию гипоксических и циркуляторных сдвигов в организме, создавая при этом предпосылки к перенапряжению, истощению эритроцитарной системы в регуляции межклеточных кооперативных взаимодействий, максимально выраженных при тяжелой БА.

3.2. Состояние функциональной активности эритроцитов

Поскольку биологические эффекты эритроцитов во многом определяются их функциональными возможностями, нами изучены основные агрегационные и эритрокинетические свойства красных клеток крови в различные периоды БА.

Наряду с изменениями морфологического профиля эритроцитов в ходе исследования были выявлены отклонения функциональной активности красных клеток крови, детерминированные периодом и тяжестью течения заболевания.

В периоде обострения БА на фоне обструктивных нарушений отмечено повышение агрегационных свойств красных кровяных телец: (ПА – $1,6 \pm 0,03$, CPA – $5,7 \pm 0,02$ у. е., ПНЭ – $67,3 \pm 1,7\%$) в сравнении с контролем (ПА – $1,24 \pm 0,04$; CPA – $5,5 \pm 0,06$ у. е.; ПНЭ – $78,8 \pm 2,6\%$). При анализе деформируемости эритроцитов как интегративной морфофункциональной характеристики красных клеток крови выявлено значительное ее снижение (ПД – $0,13 \pm 0,002$ у. е.) по сравнению с контролем ($0,15 \pm 0,001$ у. е.).

Первоочередным звеном в регуляции газотранспортной функции крови является гемоглобинсинтезирующая функция эритроцитов. При обострении БА нами не выявлены существенные изменения среднего содержания (МСН) ($28,4 \pm 1,6$ пг) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) ($32,9 \pm 0,2$ г/дл), в сравнении с контролем (МСН – $30,5 \pm 2,5$ пг; МСНС – $33,4 \pm 3,1$ г/дл).

Поддержание адекватного уровня насыщения эритроцитов гемоглобином как наиболее чувствительного маркера, отражающего кинетику реакций между гемоглобином и кислородом, обусловлено, мы полагаем, трансформацией морфологического профиля эритроцитов (сферуляцией) и направлено на поддержание адекватного кислородного обеспечения организма, транскапиллярного обмена, метаболизма в тканях и их устойчивости к патогенным воздействиям [7].

Сохранение константы молекулы гемоглобина свидетельствует о ее протекторной роли, направленной на сохранение специфических функций эритроцита в условиях гипоксии [91] и отражает адаптивный характер указанных сдвигов.

В итоге респираторных обструктивных нарушений развивается артериальная гипоксемия, ацидотический сдвиг внутренней реакции организма, свя-

занный с накоплением кислых продуктов обмена в условиях воспалительного процесса, респираторных и дисциркуляторных нарушений.

В этих условиях эритроциты, являясь функционально несостоятельными, обуславливают недостаточную эффективность функционирования адаптивных механизмов эритроцитарной системы, направленных на нивелирование гипоксии и улучшение гемотканевой перфузии.

Анализ пролиферативной активности клеток кроветворной системы выявил разнонаправленный характер эритрокинетических сдвигов в период обострения. Мы отметили усиление суточного эритропоеза ($120\ 200 \pm 5\ 619$ эр./мм³ в сут), увеличение интенсивности гемолиза ($205\ 055 \pm 28\ 661$ эр./мм³ в сут), а также его преобладание над эритропоезом и снижение средней длительности жизни эритроцитов ($56,2 \pm 5,8$ дня). Интенсификация процессов разрушения красных клеток крови и укорочение срока их жизни обусловлены, на наш взгляд, снижением резистентности эритроцитов в условиях преобладания количества старых деэнергизированных клеток. Наряду с этим биологически активные продукты гемолиза, являясь важным звеном в механизмах регенерации крови, эритропоеза, способствовали росту пролиферативной активности клеток кроветворной системы.

Гемолиз эритроцитов в системе микроциркуляции обусловлен низкими деформирующими свойствами мембран клеток, лимитирующими продолжительности жизни эритроцитов.

Функциональные нарушения красных клеток крови имели пролонгированный характер, что подтверждалось наличием отклонений исследуемых параметров и в периоде ремиссии (табл. 13, рис. 12–15).

На фоне постепенного выравнивания параметров агрегационной активности эритроцитов (ПА – $1,3 \pm 0,04$ усл. ед.; СРА – $5,3 \pm 0,02$ усл. ед.; ПНЭ – $77,8 \pm 2,1\%$), зарегистрированы низкие значения ПД ($0,14 \pm 0,001$ усл. ед.). Сниженная деформируемость эритроцитов сопровождалась активацией процессов перекисного окисления липидов, адсорбированием на поверхности эритроцитов фибриногена, который является предиктором усиленной агрега-

ции эритроцитов, приводящей к выбросу биологически активных веществ, стимуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, запуску внутрисосудистого тромбообразования и нарушению микрогемодинамики и трансапиллярного обмена [221].

Таблица 13

Параметры функциональной активности эритроцитов
в периоде обострения и ремиссии бронхиальной астмы у детей

Показатель	Контроль (n = 35)	Периоды заболевания	
		Обострение (n = 137)	Ремиссия (n = 128)
ПА, у. е.	1,24 ± 0,04	1,6 ± 0,03*	1,3 ± 0,04**
СРА, у. е.	5,5 ± 0,06	5,7 ± 0,02*	5,3 ± 0,02**
ПНЭ, %	78,8 ± 2,6	67,3 ± 1,7*	77,8 ± 2,1**
ПД, у. е.	0,15 ± 0,001	0,13 ± 0,002*	0,14 ± 0,001*
МСН, пг	30,5 ± 2,5	28,4 ± 1,6	29,8 ± 1,9
МСНС, г/дл	33,4 ± 3,1	32,9 ± 0,2	34,2 ± 2,4
Суточный гемолиз, эр./мм ³ в сут	162 000 ± 11 200	205 055 ± 28 661*	154 606 ± 10 100**
Суточный эритропоэз, эр./мм ³ в сут	159 001 ± 7300	120 200 ± 5619*	162 200 ± 9300**
Средняя длительность жизни эритроцитов, сут	109,0 ± 12,3	56,2, ± 5,8*	99,6 ± 15,3**

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – контроля; ** – периода обострения

В ремиссию заболевания происходило восстановление нормального эритроцитарного равновесия. Кинетические показатели красных клеток крови – суточный эритропоэз ($162\,200 \pm 9300$ эр./мм³ в сут), гемолиз ($154\,606 \pm 10\,100$ эр./мм³ в сут) и средняя длительность жизни эритроцитов ($99,6 \pm 15,3$ сут) были сопоставимы с их значениями у здоровых детей ($159\,001 \pm 7300$ эр./мм³ в сут, $162\,000 \pm 11\,200$ эр./мм³ в сут, $109,0 \pm 12,3$ сут соответственно).

Показатель агрегации,
усл. ед.

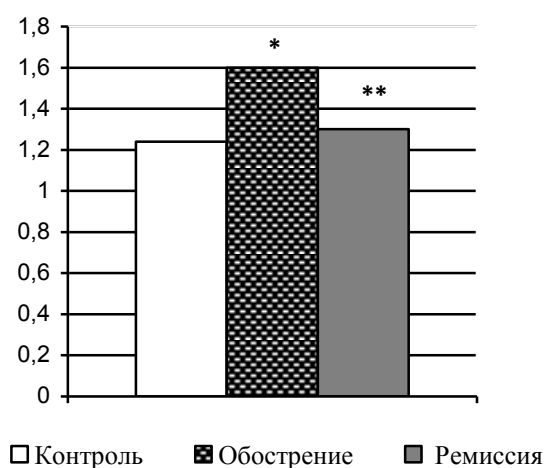


Рис. 12. Показатель агрегации эритроцитов в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Средний размер агрегата,
усл. ед.

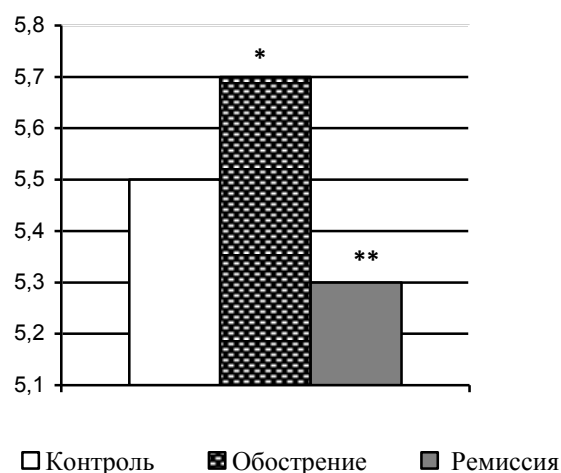


Рис. 13. Средний размер агрегата в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Неагрегированные
эритроциты, %

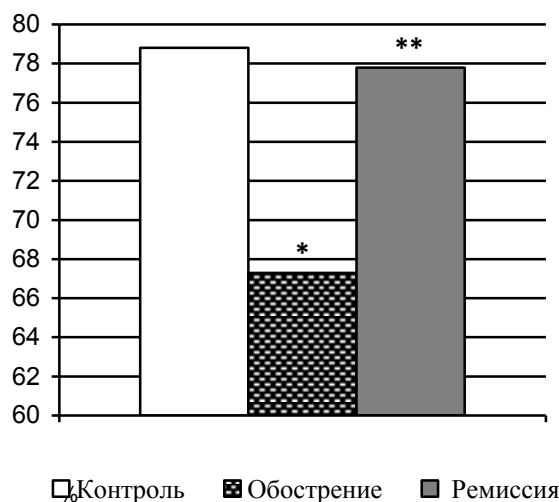


Рис. 14. Процент неагрегированных эритроцитов в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Показатель деформируемости
эритроцитов, %

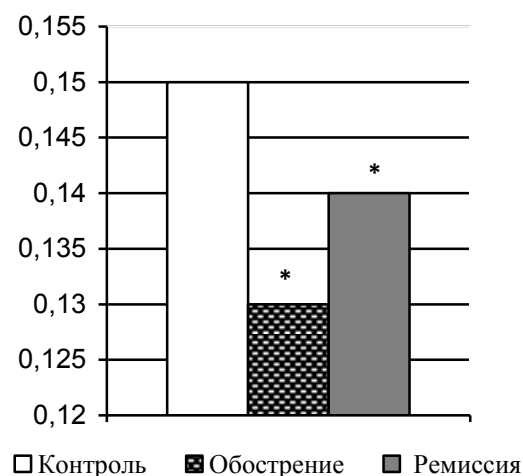


Рис. 15. Показатель деформируемости эритроцитов в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

Анализ функционального профиля эритроцитов выявил зависимость его сдвигов от тяжести заболевания (табл. 14, 15, рис. 16, 17).

Таблица 14

Параметры функциональной активности эритроцитов в периоде обострения заболевания
при различной тяжести патологического процесса у детей

Показатели	Здоровые (n = 35)	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая		Среднетяжелая (n = 43)	Тяжелая (n = 17)
		интермиттирующая (n = 26)	персистирующая (n = 51)		
ПА, у. е.	1,24 ± 0,04	1,23 ± 0,03	1,20 ± 0,04	1,40 ± 0,01* ** #	1,8 ± 0,03* ** # @
СРА, у. е.	5,5 ± 0,06	5,45 ± 0,05	5,52 ± 0,03	5,57 ± 0,08	5,8 ± 0,04* ** #
ПНЭ, %	78,8 ± 2,6	78,0 ± 2,9	80,1 ± 2,3	72,6 ± 1,4* #	66,5 ± 2,2* ** #
ПД, у. е.	0,15 ± 0,001	0,17 ± 0,002*	0,14 ± 0,002**	0,13 ± 0,003 **	0,13 ± 0,002* **
МСН, пг	30,5 ± 2,5	29,80 ± 1,2	31,6 ± 0,6	28,9 ± 1,1	26,8 ± 0,4* #
МСНС, г/дл	33,4 ± 3,1	32,7 ± 2,9	32,6 ± 0,1	32,1 ± 1,9	31,3 ± 1,9
Суточный гемолиз, эр./мм ³ в сут	162 000 ± 11 200	126 677 ± 2565*	124 514 ± 3552*	186 677 ± 10 652** #	189 600 ± 4210* ** #
Суточный эритропоэз, эр./мм ³ в сут	159 001 ± 7300	140 266 ± 1706*	142 733 ± 2793*	100 000 ± 9793* ** #	129 960 ± 2201* #
Средняя длительность жизни эритроцитов, сут	109,0 ± 12,3	102,0 ± 9,8	100,0 ± 10,3	40,2 ± 4,2* ** #	23,8 ± 3,2* ** # @

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – здоровых детей; ** – пациентов с интермиттирующей астмой; # – с легкой персистирующей бронхиальной астмой; @ – со среднетяжелой астмой.

Таблица 15

Параметры функциональной активности эритроцитов в ремиссию заболевания
при различной тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатели	Здоровые (n = 35)	Степень тяжести			
		Легкая		Среднетяжелая (n = 39)	Тяжелая (n = 18)
		интермиттирующая (n = 23)	персистирующая (n = 48)		
ПА, у. е.	1,24 ± 0,04	1,2 ± 0,07	1,26 ± 0,09	1,27 ± 0,005*	1,7 ± 0,003* **# @
СРА, у. е.	5,5 ± 0,06	5,4 ± 0,08	5,2 ± 0,061	5,4 ± 0,009	5,8 ± 0,03* ** @
ПНЭ, %	78,8 ± 2,6	79,4 ± 1,9	80,3 ± 2,2	78,2 ± 2,9	71,1 ± 2,1* ** #
ПД, у. е.	0,15 ± 0,001	0,14 ± 0,0015	0,16 ± 0,002	0,13 ± 0,003* #	0,13 ± 0,002* #
МСН, пг	30,5 ± 2,5	28,4 ± 1,9	31,6 ± 2,2	30,9 ± 2,4	28,1 ± 1,5
МСНС, г/дл	33,4 ± 3,1	32,7 ± 2,9	31,54 ± 3,0	30,6 ± 2,8	31,2 ± 3,0
Суточный гемолиз, эр./мм ³ в сут	162 000 ± 11200	153 400 ± 9850	165 810 ± 12 000	184 300 ± 9250	228 000 ± 13100* ** #
Суточный эритропоэз, эр./мм ³ в сут	159 001 ± 7300	163 210 ± 9400	170 650 ± 10 600	160 000 ± 10 200	182 400 ± 10300*
Средняя длительность жизни эритроцитов, сут	109,0 ± 12,3	100,0 ± 10,2	102,3 ± 9,6	95,4 ± 8,9	82,4 ± 6,2

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – здоровых детей; ** – пациентов с интермиттирующей астмой; # – с легкой персистирующей бронхиальной астмой; @ – со среднетяжелой астмой.

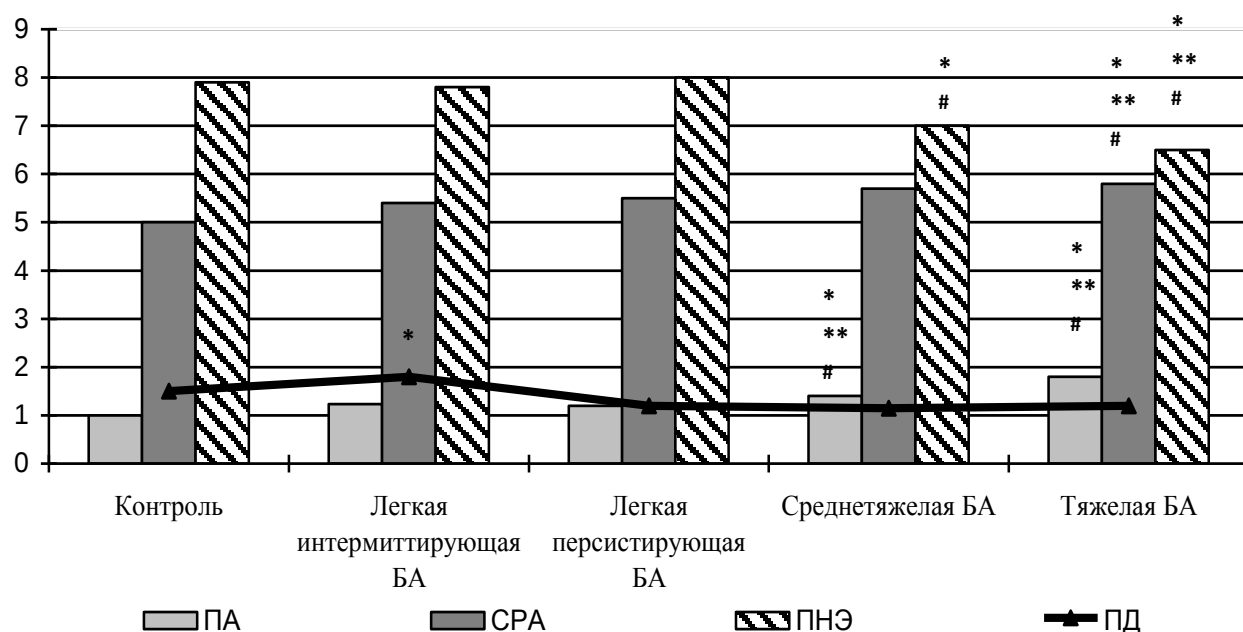


Рис. 16. Показатели агрегационной и деформирующей активности эритроцитов в острый период бронхиальной астмы

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой

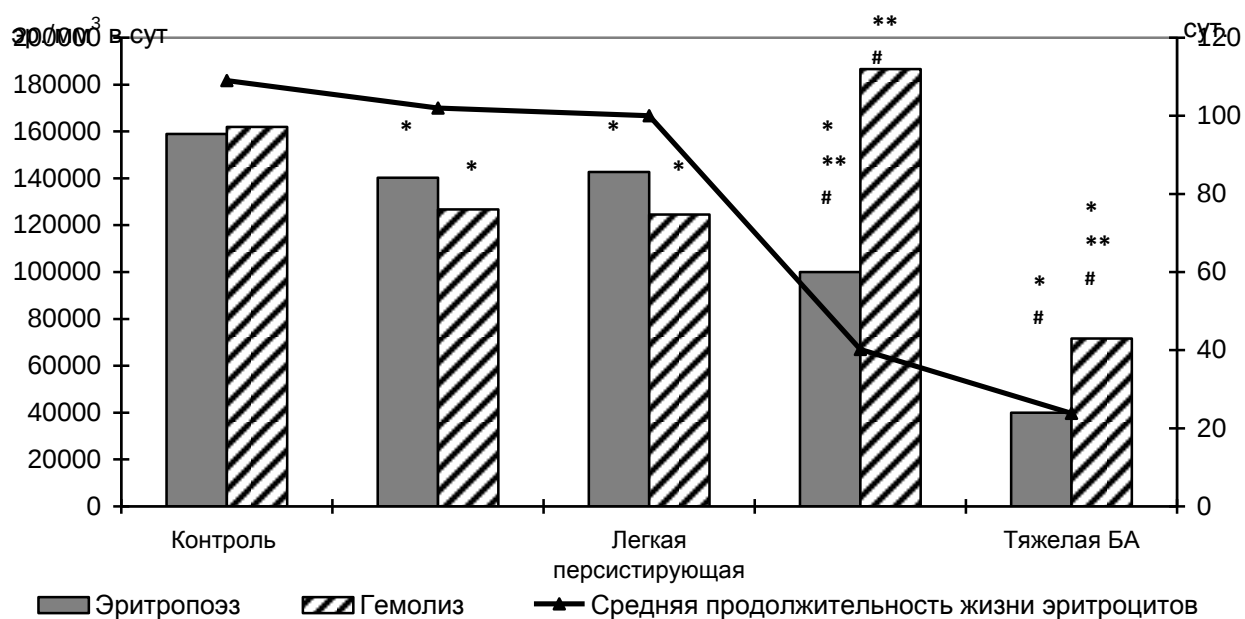


Рис. 17. Показатели интенсивности суточного эритропоэза, гемолиза и средней продолжительности жизни эритроцитов в острый период бронхиальной астмы у детей

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой

Так, в периоде обострения легкой интермиттирующей БА нами не выявлены различия агрегационной активности эритроцитов (ПА – $1,23 \pm 0,03$ у. е.; СРА – $5,45 \pm 0,05$ усл. ед.; ПНЭ – $78,0 \pm 2,9\%$;) в сравнении со здоровыми детьми (ПА – $1,24 \pm 0,04$ усл. ед.; СРА – $5,5 \pm 0,06$ усл. ед.; ПНЭ – $78,8 \pm 2,6\%$), тогда как способность к деформации красных клеток крови была даже несколько повышена (ПД – $0,17 \pm 0,002$ усл. ед.) в сравнении с контролем (ПД – $0,15 \pm 0,001$ усл. ед.), отражая, по-видимому, включение адаптивных механизмов в системе микроциркуляции при воздействии кратковременных и умеренных по силе патогенных влияний (гипоксия, медиаторы иммунного воспаления), направленных на восстановление регионарной гемодинамики и тканевой перфузии, снижая тем самым агрегационную активность эритроцитов.

В группе пациентов с персистирующим течением легкой БА, несмотря на имеющиеся морфологические изменения эритроцитов, способность к деформации (ПД – $0,14 \pm 0,002$ усл. ед.) и агрегационная активность красных клеток крови (ПА – $1,2 \pm 0,04$ усл. ед.; СРА – $5,52 \pm 0,03$ усл. ед.; ПНЭ – $80,1 \pm 2,3\%$) также существенно не нарушались (ПД – $0,15 \pm 0,001$ усл. ед.; ПА – $1,24 \pm 0,04$ усл. ед.; СРА – $5,5 \pm 0,06$ усл. ед.; ПНЭ – $78,8 \pm 2,6\%$ соответственно).

Поддержание средней концентрации гемоглобина в эритроците при легкой БА (МСНС – $32,6 \pm 0,1$ г/дл) в пределах нормальных значений (МСНС – $33,4 \pm 3,1$ г/дл) на фоне снижения диаметра клетки свидетельствовало о включении компенсаторных механизмов, направленных на поддержание гомеостатического баланса кислородтранспортной системы.

Интенсивность и направленность эритрокинетических процессов при легкой интермиттирующей и персистирующей астме (суточный эритропоэз – $140\,266 \pm 1706$ и $142\,733 \pm 2793$ эр./мм³ в сут; суточный гемолиз – $126\,677 \pm 2565$ и $124\,514 \pm 3\,552$ эр./мм³ в сут) отличались от контрольных значений ($159\,001 \pm 7300$ и $162\,000 \pm 11\,200$ эр./мм³ в сут соответственно). Преобладание эритропоэтической активности крови над гемолизом в периоде обостре-

ния легкой БА свидетельствовало, на наш взгляд, о сохранности гемопоэтической функции костного мозга, направленной на поддержание адекватной энергообеспеченности гомеостазиологических превращений в системе эритрона.

По мере утяжеления заболевания отмеченная направленность изменений достоверно углублялась.

В периоде обострения среднетяжелой БА зарегистрировано снижение показателя деформируемости (ПД – $0,13 \pm 0,003$ усл. ед.) и усиление агрегационной активности эритроцитов (ПА – $1,4 \pm 0,01$ усл. ед.; ПНЭ – $72,6 \pm 1,4$ усл. ед.), которые были сопряжены с уменьшением их функциональных возможностей и резистентности, что определяло увеличение интенсивности суточного гемолиза ($186\,677 \pm 10\,652$ эр./мм³ в сут) и его преобладание над эритропозом ($100\,000 \pm 9793$ эр./мм³ в сут) в 1,9 раза, сокращая продолжительность жизни красных кровяных телец.

Указанные сдвиги свидетельствовали о высокой скорости внутриклеточного катаболизма в эритроцитарной системе и значительном риске перенапряжения энергообеспечивающих систем клетки в условиях нарастающей гипоксии.

Наиболее глубокие изменения в эритроцитарной системе зарегистрированы нами при обострении тяжелой БА.

Выявлено снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН – $26,8 \pm 0,4$ пг) в сравнении с контролем (МСН – $30,5 \pm 2,5$ пг соответственно), что, на наш взгляд, свидетельствовало об истощении гемоглобинсинтетической функции костного мозга и недостаточной продуктивности эритропоза.

По всей видимости, нарушение гемоглобинсинтетических процессов в эритроне и поступление в кровотоки качественно неполноценных дезэнергизированных («стрессовых») эритроцитов с пониженной резистентностью в результате «экстремального» эритропоза и ускоренного старения красных клеток крови в связи с повышенной нагрузкой в условиях персистирующей гипоксемии приводило к усиленному разрушению зрелых эритроцитов перифе-

рической крови, преобладанию гемолиза ($189\ 600 \pm 4210$ эр./мм³ в сут) над эритропозом ($129\ 960 \pm 2201$ эр./мм³ в сут) и существенному уменьшению средней продолжительности жизни эритроцитов.

Выраженный гиперагрегационный синдром, достигающий при тяжелой БА максимальных значений (ПА – $1,8 \pm 0,03$ усл. ед.; СРА – $5,8 \pm 0,04$ усл. ед.; ПНЭ – $66,5 \pm 2,2\%$), по нашему мнению, поддерживал дисбаланс регуляторных систем и недостаточную эффективность гемотканевой перфузии, что еще в большей степени усугубляло артериальную гипоксемию.

Изменения функциональных параметров эритроцитов, влияя на реологические свойства крови, транспорт кислорода, транкапиллярный обмен, метаболизм в тканях, их устойчивость к патогенным воздействиям, по всей видимости, определяют тяжесть течения заболевания.

В периоде ремиссии заболевания анализ показателей выявил зависимость функциональной активности красных клеток крови от тяжести БА (рис. 18, 19).

В ремиссию легкой интермиттирующей и персистирующей БА параметры функциональной активности эритроцитов (интермиттирующая БА – ПД – $0,14 \pm 0,0015$ усл. ед.; ПА – $1,2 \pm 0,07$; СРА – $5,4 \pm 0,08$ усл. ед.; ПНЭ – $79,4 \pm 1,9\%$; персистирующая БА: ПД – $0,16 \pm 0,002$ усл. ед.; ПА – $1,26 \pm 0,09$; СРА – $5,2 \pm 0,061$ усл. ед.; ПНЭ – $80,3 \pm 2,2\%$) не выходили за пределы референсных значений (ПД – $0,15 \pm 0,001$ усл. ед.; ПА – $1,24 \pm 0,04$; СРА – $5,5 \pm 0,06$ усл. ед.; ПНЭ – $78,8 \pm 2,6\%$).

Аналогичная закономерность отмечена нами и в отношении гемоглобин-аккумулирующей функции эритроцитов (МСНС – $32,70 \pm 2,9$ г/дл; МСНС – $31,54 \pm 3,0$ г/дл соответственно).

Поддержание стабильной концентрации гемоглобина в эритроцитах на фоне разнонаправленных морфофункциональных преобразований, очевидно, направлено на сохранение и поддержание адекватной кислородной насыщенности эритроцитов как основной газотранспортной системы организма.

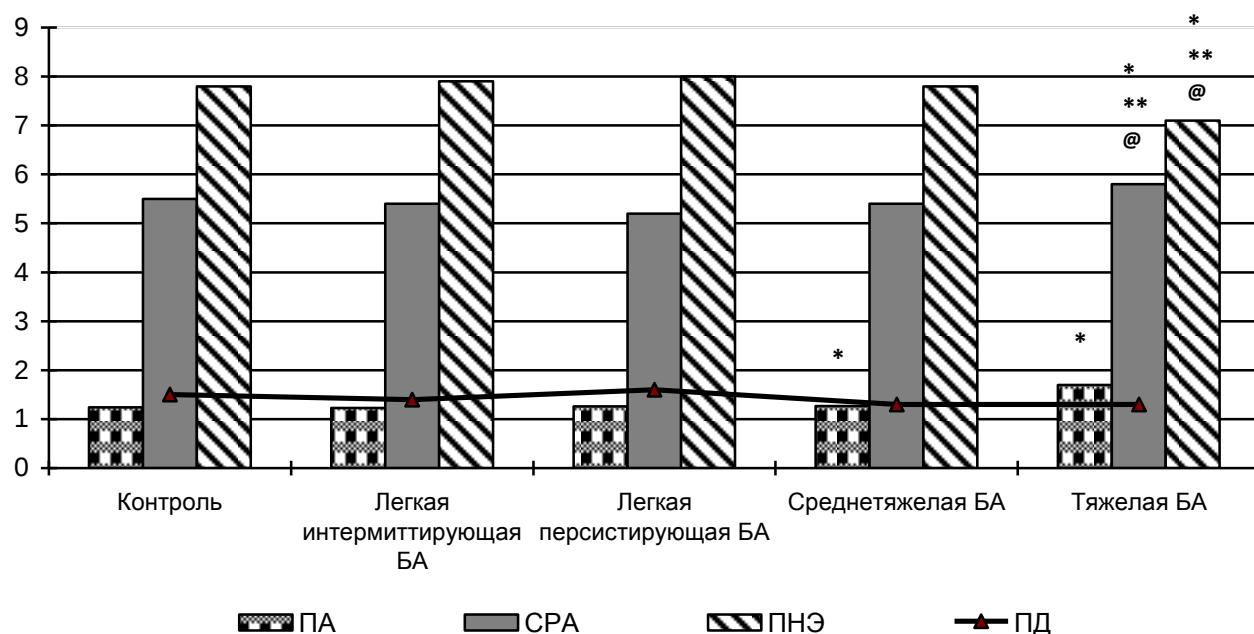


Рис. 18. Показатели агрегационной и деформирующей активности эритроцитов в ремиссию бронхиальной астмы у детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

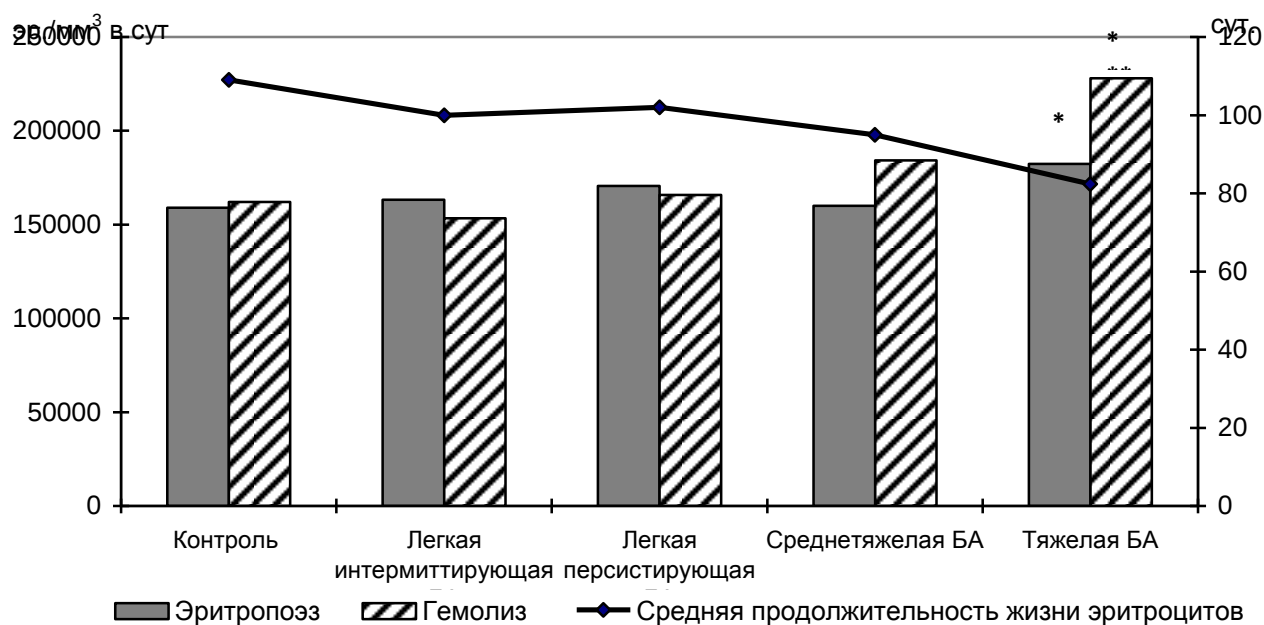


Рис. 19. Показатели интенсивности суточного эритропоэза, гемолиза и средней продолжительности жизни эритроцитов в ремиссию бронхиальной астмы

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой

Метаболические нарушения красных клеток крови имели пролонгированный характер, что подтверждалось наличием отклонений исследуемых параметров в ремиссию БА.

При БА средней степени тяжести происходило постепенное выравнивание функциональных эритроцитарных характеристик, однако способность к деформации эритроцитов оставалась пониженной ($ПД - 0,13 \pm 0,003$ у. е.)

Подобно активному периоду, в ремиссию тяжелой БА сохранялись низкие показатели деформируемости эритроцитов ($ПД - 0,13 \pm 0,002$ у. е.) и высокие агрегационные свойства красных клеток крови ($ПА - 1,7 \pm 0,003$ у. е.; $СРА - 5,8 \pm 0,03$ у. е.; $ПНЭ - 71,1 \pm 2,1\%$) с одновременным сохранением интенсивного разрушения эритроцитов ($228\,000 \pm 13\,100$ эр./мм³ в сут) на фоне снижения их продукции ($182\,400 \pm 10\,300$ эр./мм³ в сут).

Гиперагрегационный синдром и нарушение кинетики эритроцитов в ремиссию тяжелой БА усугубляли персистирующую артериальную гипоксемию и дестабилизацию гомеостатического баланса, способствующие персистенции воспалительного процесса в бронхолегочной системе и прогрессирующему течению заболевания.

Анализ полученных данных показал, что с нарастанием тяжести заболевания изменения функциональной активности эритроцитов усугубляются, возрастает напряженность компенсаторных механизмов. Отклонения, выявленные в системе эритрона в ремиссию среднетяжелой и тяжелой БА, как мы полагаем, указывают на сохранение напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование кислородотранспортных систем организма.

Мы полагаем, что в условиях формирования прочных эритроцитарных агрегатов, происходит компенсаторный сброс крови через артериоловенозные шунты, обеспечивающие, с одной стороны непрерывность кровотока в условиях патологической агрегации эритроцитов, а с другой – запустевание терминального капиллярного русла и снижение тканевой перфузии. Указан-

ные сдвиги могут приводить к нарушению метаболического и гемодинамического гомеостаза с последующим ремоделированием в бронхолегочной системе, замыкающим патологический порочный круг, влекущий за собой еще более значительные нарушения как транскапиллярного, так и тканевого обмена.

Таким образом, проведенные исследования показали, что развитие БА сопровождалось разнонаправленными и сопряженными нарушениями морфофункционального профиля эритроцитов, детерминированными периодом и тяжестью заболевания.

Пароксизмы бронхиальной обструкции и гипоксии способствовали развитию реакций со стороны красных клеток крови в виде микроцитоза, сфероуляции, патологической деформируемости, повышенной агрегации, измененной клеточной архитектоники и накопления кренированных клеток, нарушений эритрокинетического равновесия, которые, по всей вероятности, являются одним из патогенетических звеньев механизма пролонгирования и персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе.

Глава 4. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о несомненном участии в патогенезе atopических заболеваний изменений в структуре и функции плазматических мембран лейкоцитов [23].

Актуальность исследований в указанном направлении определяется важнейшей ролью мембран клеток в регуляции активности мембраноассоциированных рецепторов, транспорта биологически активных веществ, синтезе липидных медиаторов воспаления.

Нами отмечены разнонаправленные изменения метаболических свойств лейкоцитов, зависящие от фазы, особенностей течения и давности заболевания (табл. 16, рис. 20–24).

В периоде обострения отмечалось повышение интенсивности энергообмена всех лейкоцитарных клеток, о чем свидетельствовало достоверное повышение активности митохондриальных дегидрогеназ в лейкоцитах (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.).

Мы полагаем, что на фоне иммунного воспаления, активация лейкоцитарных клеток непосредственно связана с изменением метаболизма и функциональных свойств их митохондрий.

В этих условиях ферментативный статус лейкоцитов может отражать не только их функциональное состояние, но и показатели энергообеспечения тканей в целом, а также способность к эффективному иммунному ответу.

Показатели метаболической активности лейкоцитов
в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Показатель	Контроль (n = 35)	Обострение (n = 125)	Ремиссия (n = 107)
Пероксидаза, усл. ед.	0,369 ± 0,022	0,187 ± 0,008*	0,206 ± 0,007* **
α-ГФДГ, усл. ед.	0,12 ± 0,008	0,194 ± 0,004*	0,152 ± 0,006* **
СДГ, усл. ед.	0,104 ± 0,006	0,165 ± 0,004*	0,158 ± 0,006*
Гликоген нейтрофилов, усл. ед.	0,252 ± 0,017	0,218 ± 0,007	0,248 ± 0,007
Гликоген лимфоцитов, усл. ед.	0,161 ± 0,012	0,109 ± 0,004*	0,166 ± 0,006**
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	1,398 ± 0,182	2,38 ± 0,14*	1,59 ± 0,12 **
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	1,113 ± 0,101	2,003 ± 0,166*	1,44 ± 0,11* **
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	1,08 ± 0,098	2,002 ± 0,13*	1,38 ± 0,11* **
МДА, нМ/мл	4,719 ± 0,179	5,214 ± 0,163*	5,212 ± 0,156*

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями: * – группы контроля; ** – периода обострения.

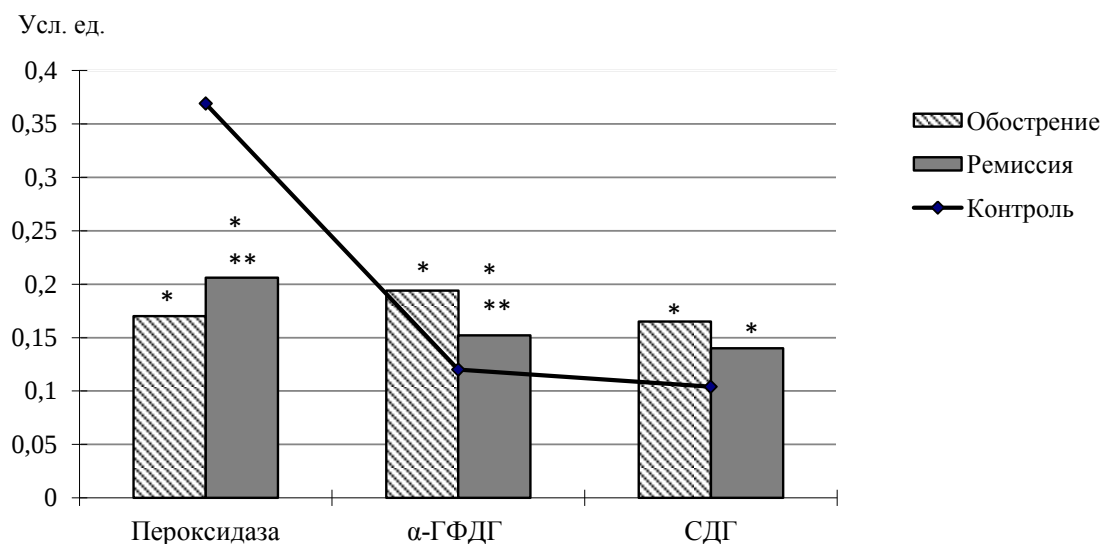


Рис. 20. Активность дегидрогеназ и пероксидазы в лейкоцитах у детей, больных бронхиальной астмой

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями периода обострения

Доминирующее значение метаболической роли СДГ в митохондриях определяет ее более выраженную активацию в сравнении с α -ГФДГ и свидетельствует, по-видимому, 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 (рис. 21), несмотря на тенденцию к снижению концентрации АТФ ($0,89 \pm 0,03$ ммоль/л) и повышению уровня АМФ ($0,087 \pm 0,02$ ммоль/л) в сравнении с контролем (АТФ – $0,97 \pm 0,02$ ммоль/л, АМФ – $0,063 \pm 0,01$ ммоль/л).

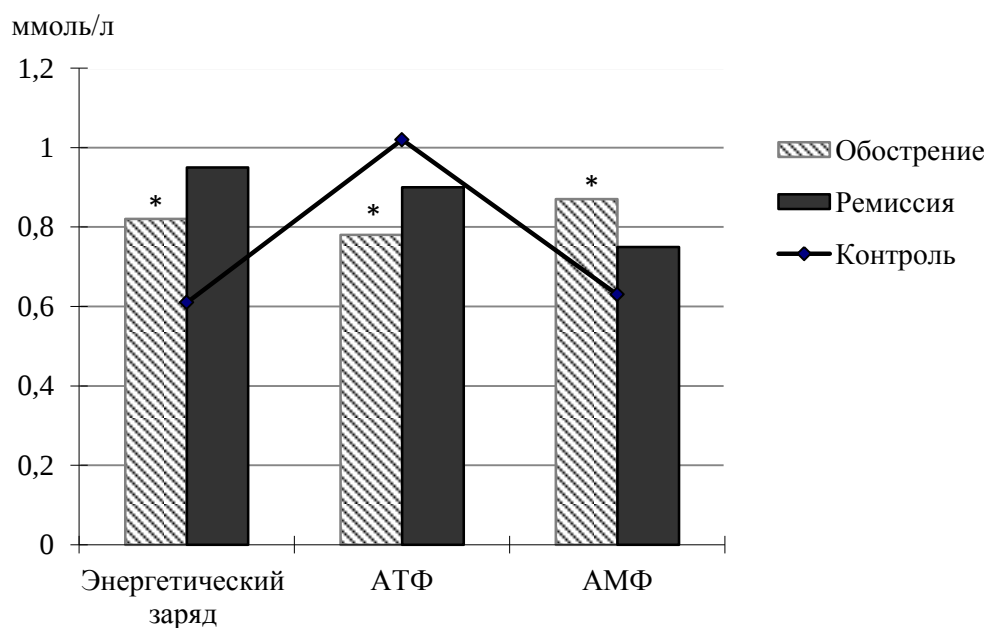


Рис. 21. Показатели макроэргов у больных бронхиальной астмой и у здоровых детей

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля

Концентрация гликогена в нейтрофилах ($0,218 \pm 0,007$ усл. ед.) не отличалась от контроля ($0,252 \pm 0,017$ усл. ед.), в то время как в лимфоцитах про-

исходило его ($p < 0,05$) снижение ($0,109 \pm 0,004$ усл. ед.) в сравнении со здоровыми детьми ($0,161 \pm 0,012$ усл. ед.), очевидно, обусловленное высокой функциональной активностью этого пула клеток (рис. 22).

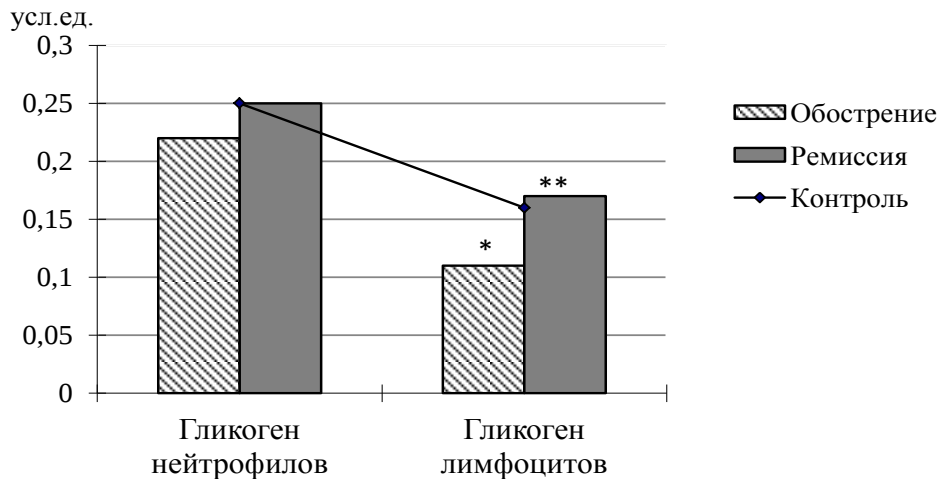


Рис. 22. Динамика изменений содержания гликогена в лейкоцитах у здоровых детей и в различные периоды бронхиальной астмы

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

В острую фазу заболевания наряду с повышением метаболической активности клеток регистрировалось изменение мембранной микровязкости, о чем свидетельствовало увеличение соотношения холестерин/фосфолипиды мембран лимфоцитов, мононуклеаров, нейтрофилов ($2,002 \pm 0,13$; $2,003 \pm 0,166$ и $2,38 \pm 0,14$ усл. ед. соответственно), связанное с превалированием фракций холестерина в структурной организации плазматических мембран (рис. 23). Увеличение доли холестерина и снижение фосфолипидов приводит к уплотнению мембран, нарастанию их жесткости и нарушению функциональной активности клеток.

Нарушение взаимоотношения мембранных липидов, снижение мембранной пластичности, вероятно, имеет патогенетическое значение, определяя модификацию функциональной активности рецепторной составляющей мембран лейкоцитов.

В результате нарушения взаимоотношения фосфолипидов и холестерина в липидном слое мембраны, происходит образование перекисных радикалов – изменяющих проницаемость биомембран и дегрануляцию лейкоцитарных клеток.

Кроме этого, дисбаланс соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах лейкоцитов может трансформировать обмен мембранных фосфолипидов в сторону увеличения образования липидных медиаторов воспаления, поддерживающих воспалительный процесс в респираторном тракте [212].

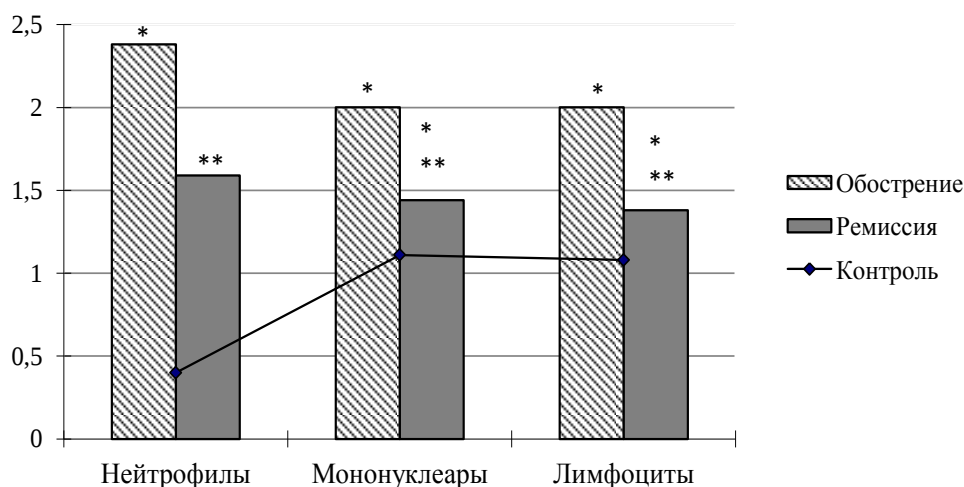


Рис. 23. Изменение соотношения холестерин/фосфолипиды в различные периоды бронхиальной астмы у детей

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

Период обострения характеризовался также увеличением концентрации МДА в нейтрофилах ($5,214 \pm 0,163$ нМ/мл), отражающим активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) (рис. 24), что в свою очередь привело к повышению ригидности мембран, чувствительности к цитотоксическому действию и накоплению продуктов распада клеток, биологически активных веществ и поддержанию воспаления и гиперреактивности бронхов.

Усиление липопероксидации мембранных липидов потенцирует дестабилизацию цитомембранных метаболических процессов, являясь, по всей вероятности, одним из механизмов повреждения организации мембран лейкоцитов.

Накопление промежуточных продуктов ПОЛ было сопряжено со значительным снижением активности пероксидазы ($0,187 \pm 0,008$ усл. ед.) в сравнении с контролем ($0,369 \pm 0,022$ усл. ед.). Выраженная депрессия пероксидазы способствует накоплению в клетке перекиси водорода, которая, являясь промежуточным продуктом восстановления O_2 , инициирует образование крайне высокореактивных форм кислорода – гидроксильного радикала и синглетного кислорода, деформирующих липопротеиновый мембранный комплекс.

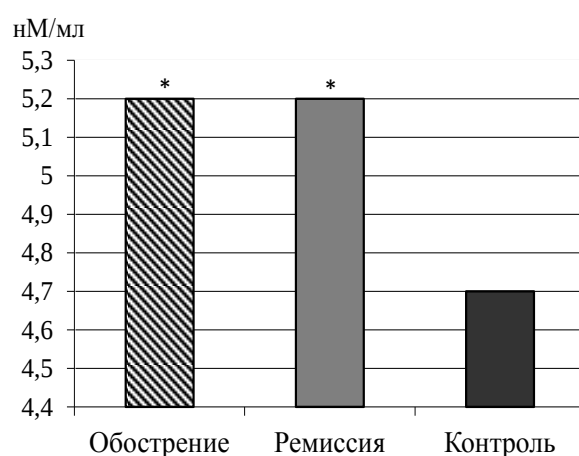


Рис. 24. Показатель перекисного окисления липидов в различные периоды бронхиальной астмы и у здоровых детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля

Таким образом, интенсификация ПОЛ способствует глубоким нарушениям архитектоники мембран, изменению физико-химических свойств липидного матрикса: снижению текучести и повышению его ригидности, что закономерно приводит к изменению внутриклеточного метаболизма и межклеточных лейкоцитарных взаимодействий.

В периоде клинической ремиссии полной нормализации изучаемых биохимических параметров лейкоцитов не происходило (см. табл. 16, рис. 20–24), что отражает пролонгированный характер выявленных изменений.

Хронический воспалительный процесс проявлялся изменениями показателей, характеризующих метаболические свойства лейкоцитов.

На фоне регресса респираторной обструктивной симптоматики энергетическая активность в общей популяции лейкоцитарных клеток изменялась неравномерно.

Активность основного гликолитического митохондриального фермента α -ГФДГ нормализовалась медленнее ($0,152 \pm 0,006$ усл. ед.) в сравнении с СДГ ($0,158 \pm 0,006$ усл. ед.) и не достигала контрольных значений (α -ГФДГ – $0,12 \pm 0,008$ усл. ед.), что свидетельствовало, по-видимому, об увеличении интенсивности гликолиза, приводящего к гиперпродукции восстановленных форм НАД и НАДН вследствие усиления интенсивности НАДН – зависимого пути митохондриального окисления в ответ на персистирующее гипоксическое воздействие.

Мы полагаем, что сохранение интенсивного энергетического обмена на клеточном уровне в этот период заболевания отражает высокую напряженность метаболизма в иммуннокомпетентных клетках у детей, находящихся с межприступном периоде и готовых дать обострение.

В ремиссию отмечена тенденция к повышению активации пероксидазы ($0,206 \pm 0,07$ усл. ед.), в сравнении с периодом обострения ($0,187 \pm 0,008$ усл. ед.), которая, однако, не достигала контрольных значений ($0,369 \pm 0,022$ усл. ед.).

Концентрация МДА в лейкоцитах, оставаясь повышенной ($5,212 \pm 0,156$ Нм/мл), отражала замедленную нормализацию внутриклеточных биохимических процессов на фоне улучшения клинической симптоматики, являясь структурной базой потенциального риска развития воспаления даже при минимальном воздействии патологических агентов.

Нормализации жесткости мембран в ремиссию БА также не происходило (ХС/ФЛ нейтрофилов – $1,59 \pm 0,12$ усл. ед.; ХС/ФЛ мононуклеаров – $1,44 \pm 0,11$ усл. ед.; ХС/ФЛ лимфоцитов – $1,38 \pm 0,11$ усл. ед.).

По мере снижения активности воспаления происходило смещение метаболических реакций в сторону накопления высокоэнергетических субстанций (см. рис. 21) (АТФ – $0,91 \pm 0,005$ ммоль/л) и повышения величины энергетического заряда ($0,95 \pm 0,02$ ед.).

При этом уровень гликогена в лейкоцитарных клетках (нейтрофилы – $0,248 \pm 0,007$ усл. ед.; лимфоциты – $0,166 \pm 0,006$ усл. ед.) находился в диапазоне контрольных значений ($0,252 \pm 0,017$ и $0,161 \pm 0,012$ усл. ед. соответственно).

Отсутствие полной нормализации изучаемых биохимических параметров отражает пролонгированный характер выявленных изменений в условиях персистирования аллергического воспаления.

Необходимо отметить, что выраженность и направленность изучаемых показателей находилась в прямой зависимости от тяжести БА (табл. 17, 18).

При обострении легкой интермиттирующей астмы изменения метаболической активности лейкоцитов не достигали диагностически значимых величин. Легкая персистирующая БА характеризовалась изменениями клеточного энергообмена лейкоцитов в виде повышения активности сукцинатдегидрогеназы ($0,149 \pm 0,004$ усл. ед.) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы ($0,191 \pm 0,009$ усл. ед.) в сравнении с контролем ($0,104 \pm 0,006$ и $0,121 \pm 0,008$ усл. ед. соответственно), что, скорее всего, определяется активацией системы аэробных и анаэробных маркеров энергообеспечения и развивающимися сдвигами в процессах тканевого дыхания и катаболизма [155].

Наиболее глубокие нарушения морфофункциональных параметров изучаемых клеток и активация митохондриальных ферментов зарегистрированы при тяжелом (α -ГФДГ – $0,202 \pm 0,009$ усл. ед., СДГ – $0,189 \pm 0,007$ усл. ед.) и среднетяжелом (α -ГФДГ – $0,196 \pm 0,007$ усл. ед., СДГ – $0,164 \pm 0,007$ усл. ед.) варианте заболевания в сравнении с контролем (α -ГФДГ – $0,121 \pm 0,008$ усл. ед., СДГ – $0,104 \pm 0,006$ усл. ед.) при максимальной выраженности со стороны сукцинатдегидрогеназы, отражающей процессы метаболизма и биологического окисления в лейкоцитах (рис. 25).

Таблица 17

Показатели функциональной активности лейкоцитов и их мембран у детей, больных бронхиальной астмой,
в периоде обострения заболевания при различной тяжести патологического процесса

Изучаемые параметры	Здоровые (n = 35)	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая степень тяжести		Средняя степень тяжести (n = 36)	Тяжелая (n = 21)
		интермиттирующая (n = 25)	персистирующая (n = 43)		
Пероксидаза, усл. ед.	0,369 ± 0,022	0,358 ± 0,014 [@]	0,212 ± 0,030* **	0,201 ± 0,018* **	0,156 ± 0,012* ** ** [@]
α-ГФДГ, усл. ед.	0,121 ± 0,008	0,141 ± 0,006 *** [@]	0,191 ± 0,009* **	0,196 ± 0,007* **	0,202 ± 0,009* ** **
СДГ, усл. ед.	0,104 ± 0,006	0,121 ± 0,008 [@]	0,149 ± 0,004*	0,164 ± 0,007* **	0,189 ± 0,007* ** ** [@]
Гликоген нейтрофилов, усл. ед.	0,252 ± 0,017	0,244 ± 0,020	0,263 ± 0,021	0,259 ± 0,012	0,155 ± 0,013
Гликоген лимфоцитов, усл. ед.	0,161 ± 0,012	0,160 ± 0,018	0,170 ± 0,018	0,162 ± 0,011	0,104 ± 0,016* ** ** [@]
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	1,398 ± 0,182	1,423 ± 0,191	1,461 ± 0,174	1,617 ± 0,153*	2,922 ± 0,704* ** ** [@]
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	1,113 ± 0,101	1,120 ± 0,112 [@]	1,115 ± 0,109 [@]	1,63 ± 0,141* **	2,93 ± 0,342* ** ** [@]
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	1,08 ± 0,098	1,10 ± 0,102	0,771 ± 0,100*	1,40 ± 0,012* ** ***	2,44 ± 0,679* ** ** [@]
МДА, нМ/мл	4,719 ± 0,179	4,9 ± 0,165	5,16 ± 0,141*	5,21 ± 0,138*	5,56 ± 0,111* **

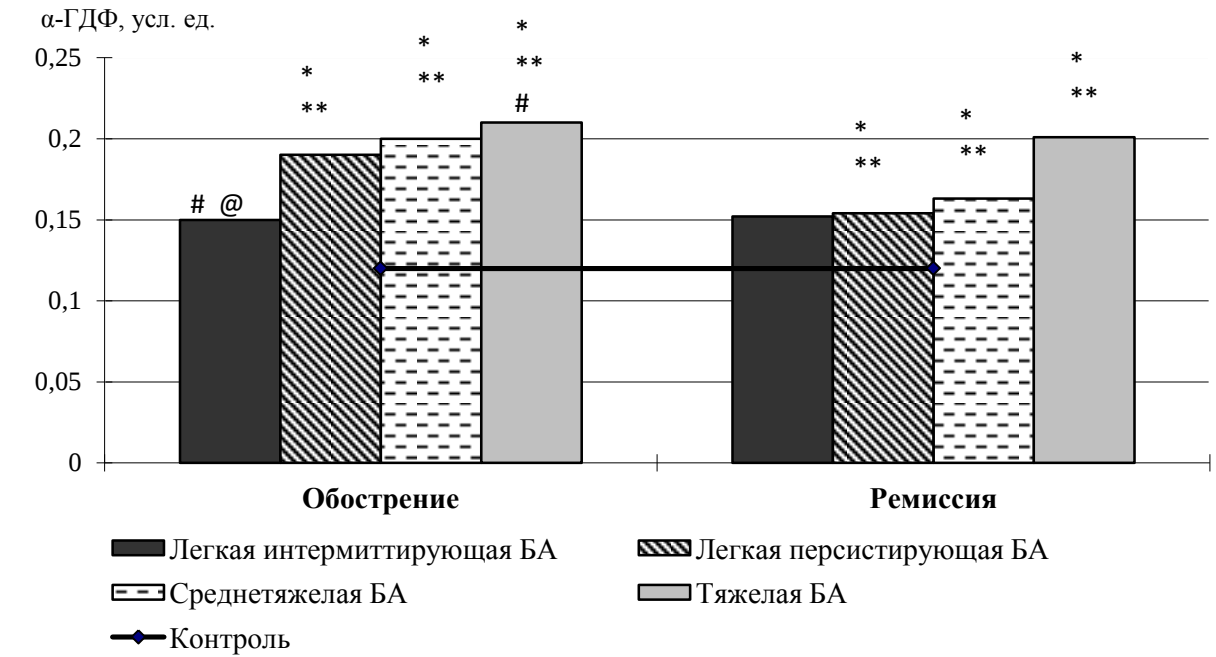
Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с показателями: * – здоровых детей;
** – пациентов с интермиттирующей астмой; *** – с легкой персистирующей астмой; @ – со среднетяжелой астмой.

Таблица 18

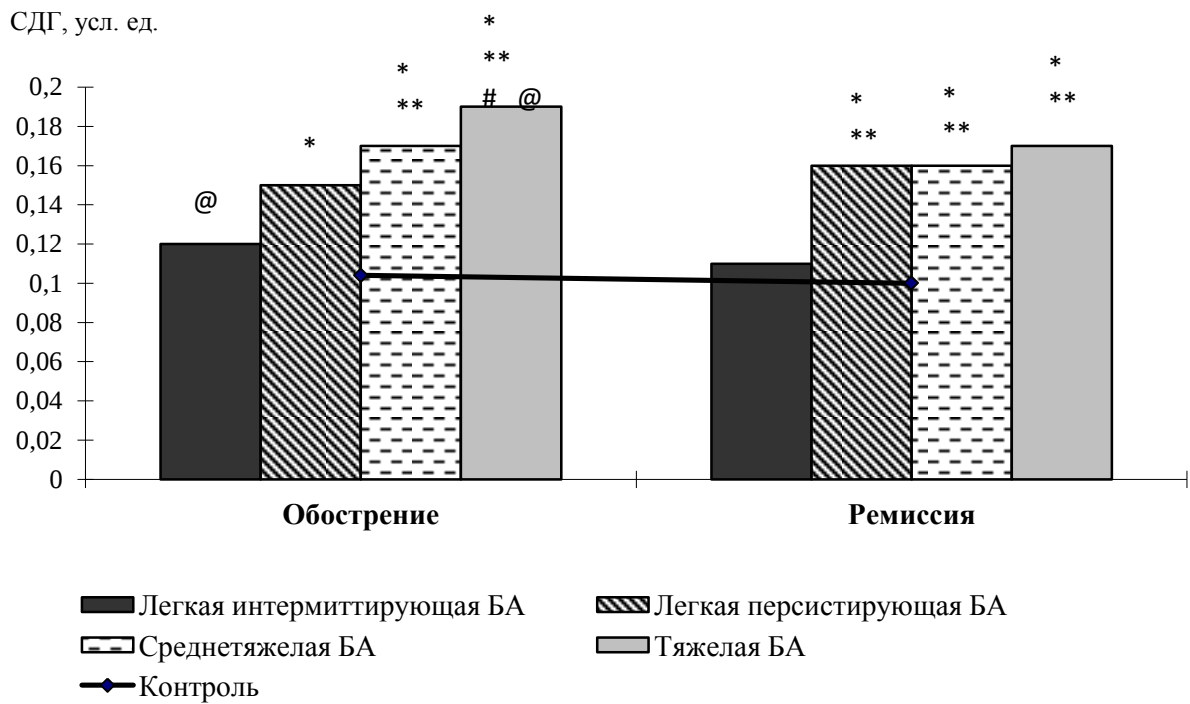
Показатели функциональной активности лейкоцитов и их мембран
у детей, больных атопической бронхиальной астмой, в периоде ремиссии при различной тяжести заболевания

Изучаемые параметры	Здоровые	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая степень тяжести		Средняя степень тяжести	Тяжелая
		интермиттирующая	персистирующая		
	n = 35	n = 23	n = 34	n = 31	n = 19
Пероксидаза, усл. ед.	0,369 ± 0,022	0,342 ± 0,011	0,208 ± 0,017 *	0,251 ± 0,012 * ***	0,201 ± 0,012*
α-ГФДГ, усл. ед.	0,12 ± 0,008	0,118 ± 0,006	0,152 ± 0,007* **	0,154 ± 0,009* **	0,163 ± 0,023* **
СДГ, усл. ед.	0,104 ± 0,006	0,112 ± 0,008	0,164 ± 0,011* **	0,170 ± 0,011* **	0,168 ± 0,006* **
Гликоген нейтрофилов, усл. ед.	0,252 ± 0,017	0,261 ± 0,015	0,251 ± 0,019	0,249 ± 0,016	0,248 ± 0,014
Гликоген лимфоцитов, усл. ед.	0,161 ± 0,012	0,171 ± 0,017	0,162 ± 0,015	0,161 ± 0,013	0,156 ± 0,010
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	1,398 ± 0,182	1,328 ± 0,172	1,386 ± 0,154	1,514 ± 0,191	1,681 ± 0,168
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	1,113 ± 0,101	1,110 ± 0,121	1,240 ± 0,112	1,532 ± 0,123* ***	1,841 ± 0,154* ** ***
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	1,08 ± 0,098	1,12 ± 0,074	1,27 ± 0,132	1,38 ± 0,085* **	1,72 ± 0,087* [@]
МДА, нМ/мл	4,719 ± 0,179	4,81 ± 0,100	4,76 ± 0,163	4,683 ± 0,148	5,01 ± 0,132

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с показателями: * – здоровых детей; ** – пациентов с интермиттирующей астмой; *** – с легкой персистирующей астмой; @ – со среднетяжелой астмой.



a



б

Рис. 25. Показатели активности альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (a) и сукцинатдегидрогеназы (б) в различные периоды заболевания

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

Поскольку СДГ, локализуясь исключительно в митохондриях, отражает работу митохондриальной дыхательной цепи, то ее активация свидетельствует о высокой интенсивности ферментативных реакций всего митохондриального кластера клетки [55]. Указанные сдвиги свидетельствовали о высокой скорости внутриклеточного метаболизма в лейкоцитарной системе и значительном риске перенапряжения и истощения энергообеспечивающих систем клетки в условиях нарастающей гипоксии. Учитывая тот факт, что лимфоцитарные клетки относительно богаты окислительно-восстановительными ферментами и обладают преимущественно аэробным типом обмена, они являются чувствительными предикторами гемотканевой гипоксии. Несмотря на высокую активность дегидрогеназного комплекса при тяжелой астме, интенсивная работа дыхательной цепи не компенсировала затраты на высокое потребление энергии, что приводило к увеличению концентрации АМФ ($0,1 \pm 0,02$ ммоль/л) и снижению величины энергетического заряда клетки ($0,71 \pm 0,003$ ед.), характеризуя выраженное напряжение реакций внутриклеточного обмена.

Зарегистрированная диссоциация энергетических и катаболических процессов при тяжелой БА, по-видимому, отражала срыв компенсаторного напряжения цитохимических процессов и способствовала персистированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Наибольшая степень дестабилизации цитомембранных процессов, в первую очередь ПОЛ, зарегистрирована также при тяжелом варианте заболевания. На фоне двукратного снижения активности пероксидазы ($0,156 \pm 0,012$ усл. ед.) у пациентов отмечалось значительное возрастание уровня МДА ($5,56 \pm 0,111$ Нм/мл) в сравнении с легкой ($0,212 \pm 0,030$ усл. ед.; МДА – $5,16 \pm 0,141$ Нм/мл соответственно) и среднетяжелой астмой ($0,201 \pm 0,018$ усл. ед.; $5,21 \pm 0,138$ Нм/мл соответственно), приводящее к усиленной генерации активных форм кислорода, увеличивая в этих условиях выработку супероксидного ион-радикала (рис. 26). Этому, вероятно, способствовала как менее эффективная работа митохондриальной дыхательной цепи в условиях гипоксии, так и появление в зоне воспаления активированных клеток-резидентов (макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, лейкоцитов).

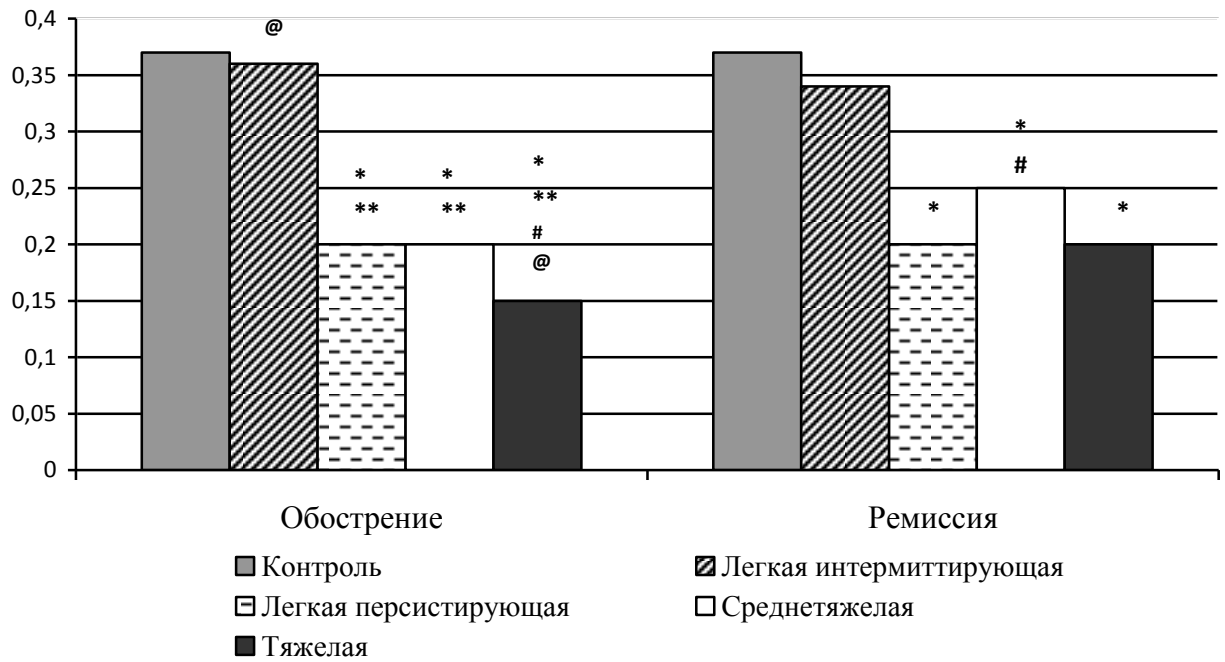
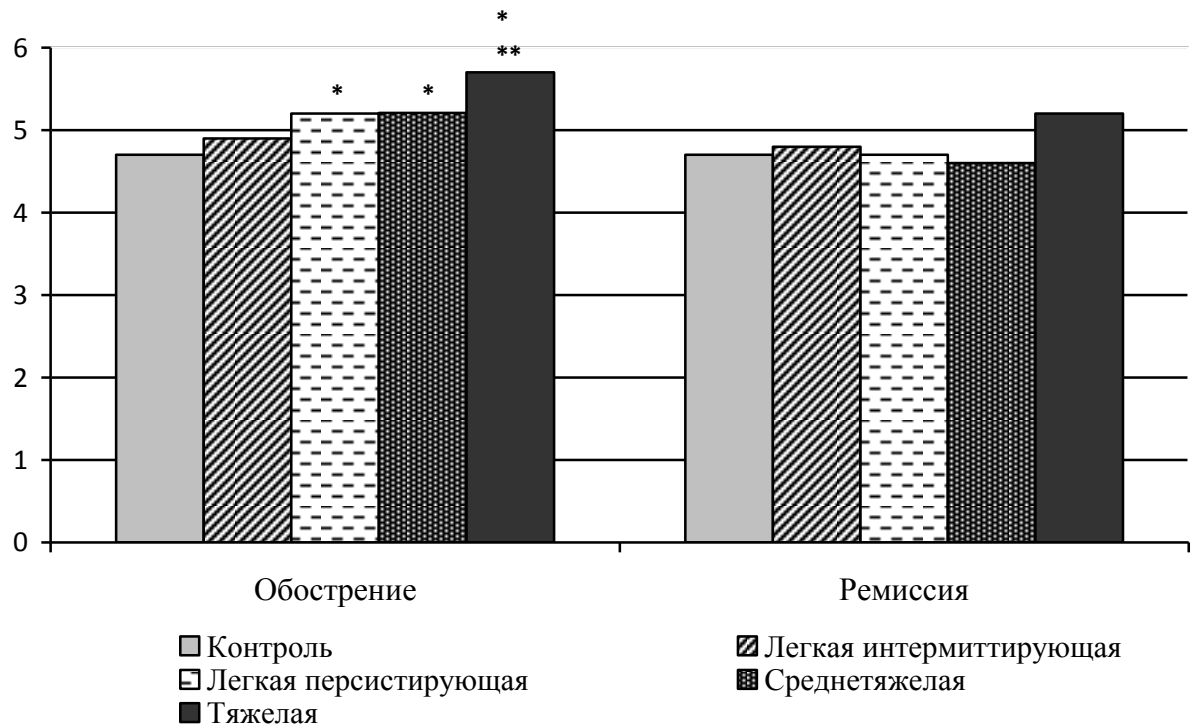
*a**б*

Рис. 26. Активность пероксидазы лейкоцитов (*a*) и уровень малонового диальдегида в нейтрофилах (*б*) в разные периоды бронхиальной астмы у детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

Интенсификация процессов ПОЛ является одним из неспецифических процессов, вызывающих морфологическую перестройку мембран, результатом которых может быть изменение микровязкости липидного бислоя и активность мембраноассоциированных рецепторов.

Жесткость мембран всех лейкоцитарных клеток при тяжелой астме также достигала максимальных значений (ХС/ФЛ нейтрофилов – $2,92 \pm 0,704$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $2,93 \pm 0,342$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $2,44 \pm 0,679$ усл. ед.) в сравнении со среднетяжелым вариантом заболевания (ХС/ФЛ нейтрофилов – $1,617 \pm 0,153$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $1,63 \pm 0,141$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $1,40 \pm 0,012$ усл. ед.) (рис. 27).

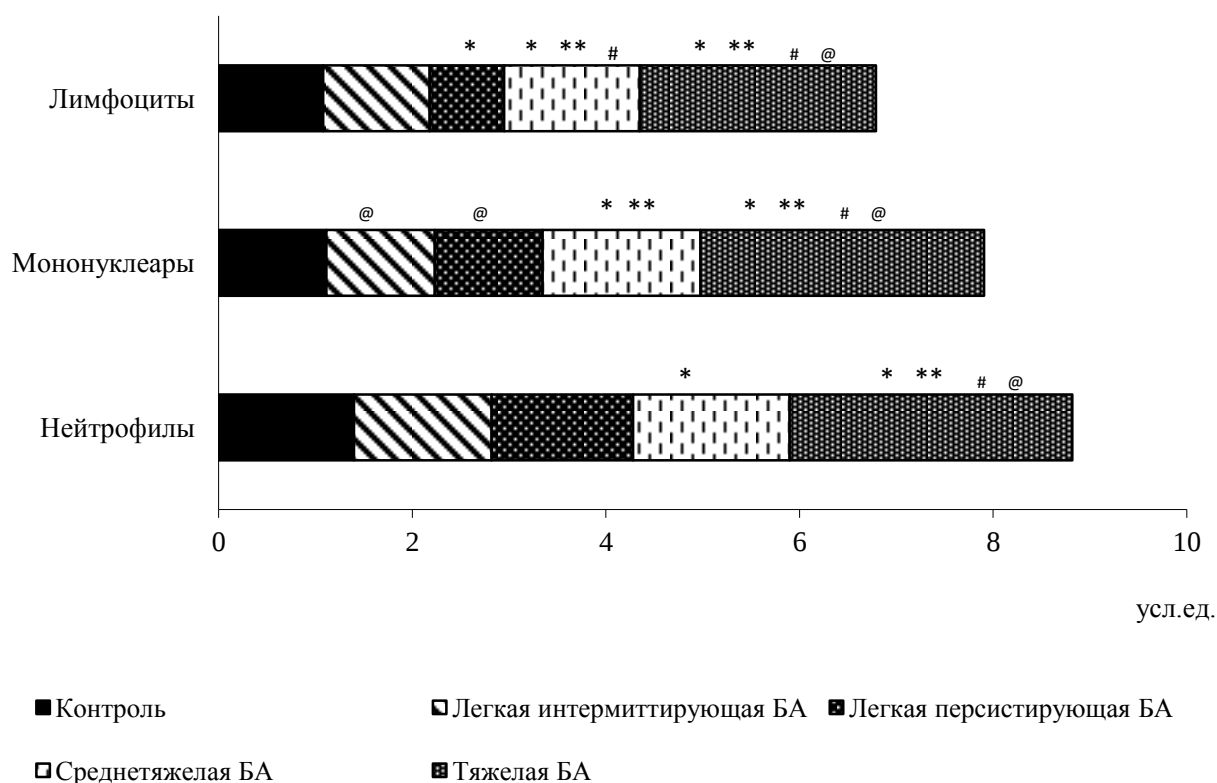


Рис. 27. Параметры соотношения холестерин/фосфолипиды мембран лейкоцитов в период обострения бронхиальной астмы при различной тяжести заболевания (усл. ед.).

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

По мере утяжеления заболевания на фоне общей тенденции к повышению жесткости цитоплазматического скелета клеток при обострении легкой персистирующей БА нами отмечено, напротив, снижение ХС/ФЛ-отношения мембран лимфоцитов (ХС/ФЛ нейтрофилов – $1,461 \pm 0,174$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $1,115 \pm 0,109$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $0,771 \pm 0,100$ усл. ед.).

Одним из факторов, определяющих тяжесть заболевания, является затяжной характер обострения, при котором на фоне снижения активности сукцинаддегидрогеназы ($0,086 \pm 0,003$ усл. ед.) отмечено повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы в сравнении таковыми у здоровых детей (табл. 19). При снижении активности сукцинтзависимого дыхания (компенсаторного метаболического пути в условиях гипоксии) в митохондриях увеличивается значимость транспорта восстановленных эквивалентов из цитоплазмы, что сопровождается понижением выхода АТФ. Указанные изменения обусловлены, с одной стороны, снижением интенсивности в клетке аэробного и усилением анаэробного окисления и являются, очевидно, адаптивной реакцией лейкоцитов на кислородную недостаточность [99, 155].

Анализ полученных данных показал, что с нарастанием длительности периода обострения усугубляются изменения липидного спектра мембран клеток. Отмечается снижение соотношения холестерин/фосфолипиды лейкоцитов за счет увеличения доли фосфолипидов (табл. 19) (ХС/ФЛ нейтрофилов – $0,710 \pm ,007$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $0,695 \pm 0,006$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $0,754 \pm 0,006$ усл. ед.).

Отклонения, выявленные в липидном спектре мембран лейкоцитов при затяжном течении обострения, мы полагаем, свидетельствуют о напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование основных клеток-эффекторов иммунного воспаления.

Однако следует заметить, что такие клетки, имея меньший функциональный резерв и низкую устойчивость к персистирующему повреждающему воздействию, на фоне увеличения жидкостности мембран, повышающих их

проницаемость, способствуют выходу провоспалительных биологически активных веществ, поддерживающих воспаление в респираторном тракте.

С другой стороны, увеличение текучести и вязкости липидного каркаса мембран изменяет направление регуляторного сигнала на рецепторном уровне, реализуя один из механизмов бронхообструкции [212, 213, 227].

Таблица 19

Ферментативная активность и липидный спектр мембран лейкоцитов
в зависимости от особенностей течения периода обострения
бронхиальной астмы у детей

Показатели	Контроль	Характер обострения бронхиальной астмы	
		Единичный приступ	Затяжное течение приступного периода
	n = 35	n = 54	n = 71
α -ГФДГ, усл. ед.	$0,121 \pm 0,008$	$0,178 \pm 0,0051^* **$	$0,199 \pm 0,007^*$
СДГ, усл. ед.	$0,104 \pm 0,006$	$0,158 \pm 0,005^* **$	$0,086 \pm 0,003^*$
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	$1,398 \pm 0,182$	$1,375 \pm 0,119^{**}$	$0,710 \pm 0,007^*$
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	$1,113 \pm 0,101$	$1,417 \pm 0,210^{**}$	$0,695 \pm 0,006^*$
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	$1,08 \pm 0,098$	$1,792 \pm 0,180^* **$	$0,754 \pm 0,006^*$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с группой контроля; ** – между группами с различным характером обострений.

Подобная направленность метаболических параметров лейкоцитов регистрировалась и в зависимости от давности заболевания (табл. 20).

Меньшая степень изменений свойств лейкоцитов выявлена у детей при длительности заболевания в течение 1–2 лет. Отмечалась активация ферментативной активности лейкоцитов как со стороны СДГ ($0,136 \pm 0,005$ усл. ед.), так

и α -глицерофосфатдегидрогеназы ($0,178 \pm 0,006$ усл. ед.), что, вероятно, служит показателем сохранности резервных возможностей данной системы в ответ на иммунологические и метаболические перестройки и отражает компенсаторный характер изменений функции митохондрий в условиях дефицита энергетического обмена и гипоксии.

В этой группе зарегистрировано снижение коэффициента ХС/ФЛ лимфоцитов ($0,83 \pm 0,073$ усл. ед.), обусловленное, по-видимому, увеличением доли мембранных фосфолипидов, повышающих пластичность и жидкостные свойства мембран клеток.

Таблица 20

Параметры активности дегидрогеназ лейкоцитов, липидный спектр мембран и уровень малонового диальдегида у детей с бронхиальной астмой при различной длительности заболевания

Показатель	Контроль	Давность заболевания		
		1–2 года	3–4 года	5 и более лет
	n = 35	n = 32	n = 34	n = 59
α -ГФДГ, усл. ед.	$0,121 \pm 0,008$	$0,178 \pm 0,006^{* **}$	$0,129 \pm 0,007^{**}$	$0,101 \pm 0,006^{*}$
СДГ, усл. ед.	$0,104 \pm 0,006$	$0,136 \pm 0,005^{* **}$	$0,138 \pm 0,0051^{* **}$	$0,081 \pm 0,005^{*}$
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	$1,398 \pm 0,182$	$1,421 \pm 0,112^{**}$	$1,384 \pm 1,74^{**}$	$2,284 \pm 0,174^{*}$
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	$1,113 \pm 0,101$	$1,181 \pm 0,163^{**}$	$1,121 \pm 0,115^{**}$	$2,128 \pm 0,119^{*}$
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	$1,08 \pm 0,098$	$0,83 \pm 0,073^{**}$	$1,102 \pm 0,091^{**}$	$2,324 \pm 0,082^{*}$
МДА, нМ/мл	$4,719 \pm 0,179$	$4,800 \pm 0,110^{**}$	$4,7930 \pm 0,154^{**}$	$5,306 \pm 0,128^{*}$

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению: * – с контрольной группой; ** – с группой больных с давностью заболевания 5 и более лет.

Наиболее выраженные изменения структурно-функциональных свойств белых клеток крови отмечены при длительности заболевания более 5 лет.

При достоверном ($p < 0,05$) снижении 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 (ХС/ФЛ нейтрофилов – $2,284 \pm 0,174$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $2,128 \pm 0,119$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $2,324 \pm 0,082$ усл. ед.) и увеличение содержания промежуточного продукта ПОЛ – МДА ($5,306 \pm 0,128$ нМ/мл).

В связи с тем, что холестерин и фосфолипиды являются важными структурными компонентами биомембран, нарушение их соотношения способствует изменению микровязкости, пространственной ориентации рецепторов, нарушению ионного баланса. Эти изменения снижают эффективность иммунокомпетентных клеток в выполнении специфических функций [189] и обуславливают недостаточную полноценность иммунного ответа.

В периоде, свободном от приступов, динамика изменений метаболизма лейкоцитов была детерминирована тяжестью БА (см. табл. 18).

При легкой БА на фоне низкой активности пероксидазы ($0,208 \pm 0,017$ усл. ед.) сохранялась активация митохондриальных дегидрогеназ (α -ГФДГ – $0,152 \pm 0,007$ усл. ед.; СДГ – $0,164 \pm 0,011$ усл. ед.).

В ремиссию среднетяжелой БА нами отмечена тенденция к повышению, в сравнении с острым периодом, активности пероксидазы до $0,251 \pm 0,012$ усл. ед., однако полного ее выравнивания не происходило. Восстановления функции дегидрогеназ при среднетяжелой астме также нами не зарегистрировано (α -ГФДГ – $0,154 \pm 0,009$ усл. ед.; СДГ – $0,170 \pm 0,011$ усл. ед.). И, наконец, тяжелая БА сопровождалась наиболее выраженным дисбалансом внутриклеточного метаболизма изучаемых лейкоцитарных популяций.

Аналогично острому периоду активность дегидрогеназ удерживалась на достаточно высоком уровне (α -ГФДГ – $0,163 \pm 0,023$ усл. ед.; СДГ – $0,168 \pm 0,006$ усл. ед.) наряду со сниженной активностью пероксидазы ($0,201 \pm 0,012$ усл. ед.), повышенной концентрацией МДА в нейтрофилах ($5,01 \pm 0,132$ нМ/мл) и высокими значениями коэффициента ХС/ФЛ (ХС/ФЛ

нейтрофилов – $1,681 \pm 0,168$ усл. ед., ХС/ФЛ мононуклеаров – $1,841 \pm 0,154$ усл. ед., ХС/ФЛ лимфоцитов – $1,72 \pm 0,087$ усл. ед.) (рис. 28).

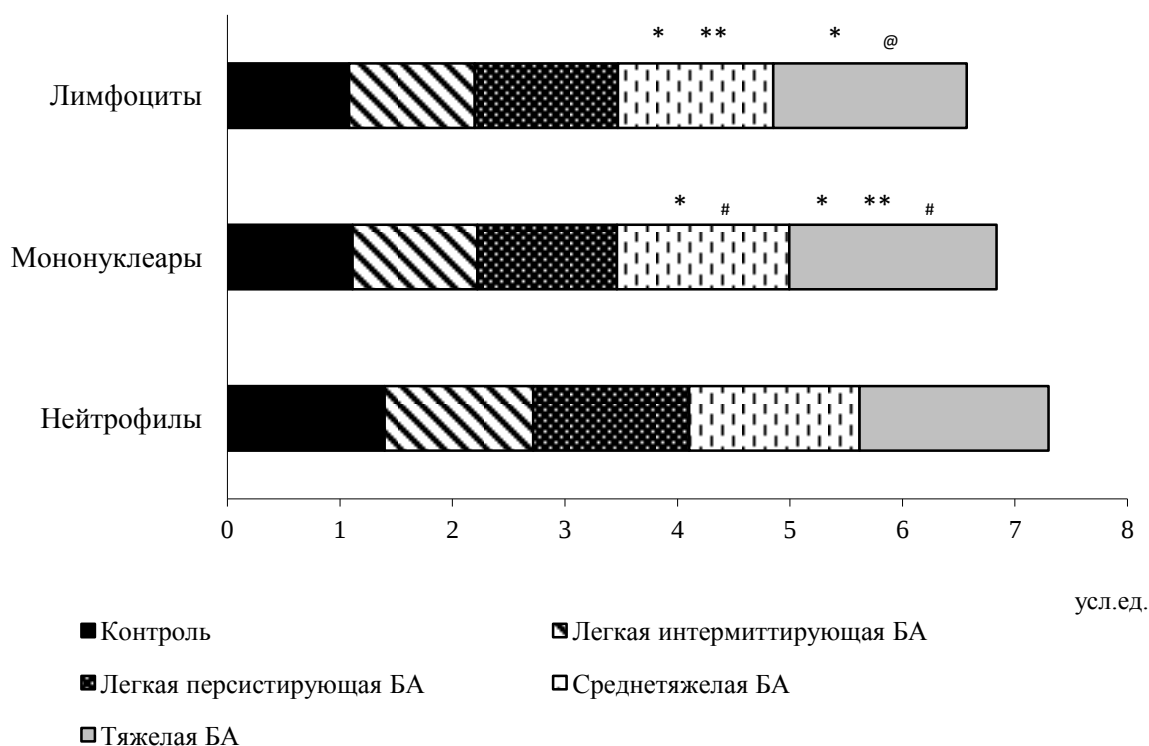


Рис. 28. Соотношение холестерина/фосфолипиды мембран лейкоцитов в ремиссию бронхиальной астмы при различной тяжести заболевания.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, # – с легкой персистирующей астмой, @ – со среднетяжелой астмой

Проведенное исследование показало, что формирование БА сопровождается комплексом разнонаправленных и сопряженных нарушений метаболических свойств лейкоцитов: изменением цитохимического статуса клеток, фазовыми колебаниями активности митохондриальных дегидрогеназ и гликогена в лейкоцитах, изменениями жесткости мембран иммунокомпетентных клеток, активацией ПОЛ и нарушениями процессов энергообмена в клетках, детерминированными периодом и особенностями течения заболевания.

Глава 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

5.1. Морфофункциональные свойства тромбоцитов

Появление экспериментальных и клинических данных о непосредственном участии тромбоцитов в механизмах бронхоспазма атопического генеза [79] послужило поводом к изучению их количественных и морфофункциональных характеристик у детей, страдающих БА, в различные периоды заболевания.

Согласно полученным данным, формирование БА сопряжено со структурной и метаболической перестройкой кровяных пластинок (табл. 21–24, рис. 29–36).

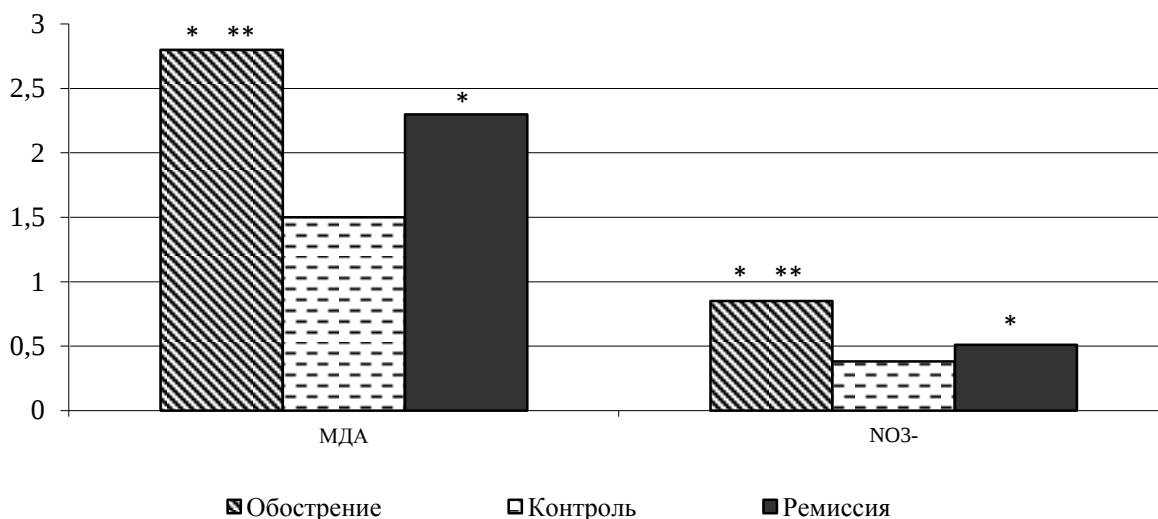
Таблица 21

Уровень малонового диальдегида, нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов, время агрегации тромбоцитов в различные периоды бронхиальной астмы у детей

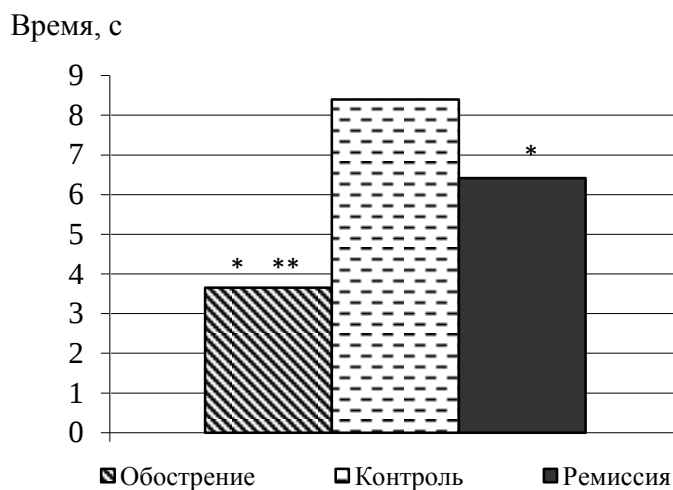
Показатель	Контроль	Периоды заболевания	
		Обострение	Ремиссия
	n = 35	n = 142	n = 134
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,49 ± 0,02	2,80 ± 0,08* **	2,32 ± 0,06****
NO ³⁻ , ммоль/л	0,370 ± 0,019	0,86 ± 0,03* **	0,49 ± 0,02****
Серотонин, у. е.	1,04 ± 0,03	3,32 ± 0,04* **	2,43 ± 0,06****
Катехоламины, у. е.	1,31 ± 0,02	2,28 ± 0,14* **	1,44 ± 0,06****
Время агрегации тромбоцитов, с	8,4 ± 0,08	3,65 ± 0,20* **	6,42 ± 0,15****

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между показателями: * – в периоде обострения БА и контроле; ** – в периоде обострения и в периоде ремиссии БА; *** – в периоде ремиссии БА и в контрольной группе.

Анализ параметров метаболической активности кровяных пластинок выявил достоверное повышение концентрации конечного продукта ПОЛ в тромбоцитах – МДА ($2,80 \pm 0,08$ нмоль/мл, в контрольной группе – $1,49 \pm 0,02$ нмоль/мл), отражающее усиление липоперекисных процессов в кровяных пластинках (рис. 29, а).



а



б

Рис. 29. Уровень малонового диальдегида (нмоль/мл), нитрат-ионов (ммоль/л) в тромбоцитах (а), время агрегации кровяных пластинок (б) у детей, страдающих бронхиальной астмой, в различные периоды заболевания.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – между показателями в период ремиссии и обострения

В период обострения в тромбоцитах возрастала концентрация нитрат-ионов до $0,86 \pm 0,03$ ммоль/л (в контроле – $0,370 \pm 0,019$ ммоль/л) (см. табл. 21, рис. 29, а), что, возможно, было сопряжено с возрастающим их синтезом вследствие высокой активности индуцибельной NO-синтетазы в условиях хронической гипоксии. Повышенное содержание NO^{3-} в тромбоцитах, по-видимому, отражает не только увеличение их функциональной активности, но и выраженность воспалительного процесса в бронхах.

В наших исследованиях показано, что развитие atopического заболевания сопровождалось изменением липидного матрикса мембраны кровяных пластинок (табл. 22, рис. 30).

Таблица 22

Липидный состав тромбоцитарных мембран
при бронхиальной астме у детей

Показатель	Контроль (n = 35)	Периоды заболевания	
		Обострение (n = 76)	Ремиссия (n = 62)
Общие фосфолипиды, %	$45,52 \pm 1,1$	$27,29 \pm 1,3^* **$	$34,51 \pm 1,45^{***}$
Холестерин, %	$54,48 \pm 1,1$	$72,71 \pm 1,2^* **$	$65,49 \pm 1,44^{***}$
ХС/ФЛ, усл. ед.	$1,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,4^* **$	$1,8 \pm 0,1^{***}$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между показателями: * – в периоде обострения БА и контроле; ** – в периоде обострения и в периоде ремиссии БА; *** – в периоде ремиссии БА и в контрольной группе.

Снижение уровня ОФЛ может быть обусловлено активацией ПОЛ тромбоцитарных мембран, обнаруживаемому при БА, что играет важную роль в изменении мембранной проницаемости, их адгезивной и агрегационной способности.

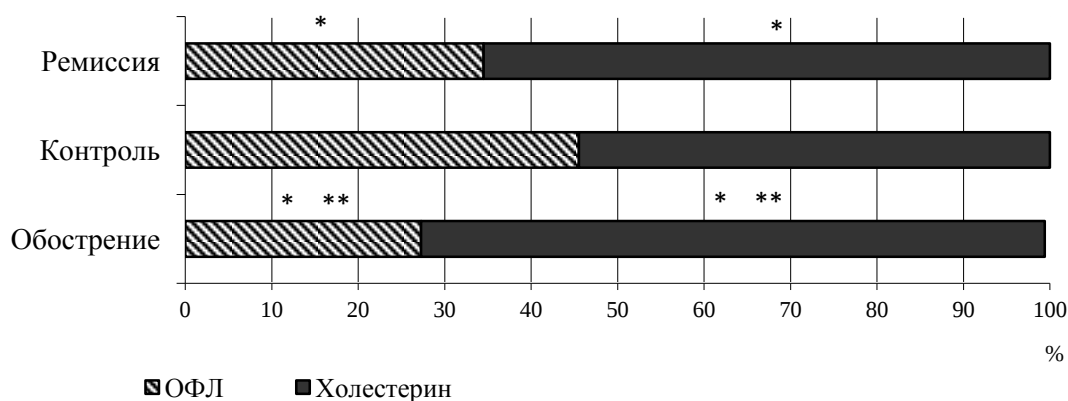


Рис. 30. Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах тромбоцитов у детей в различные периоды бронхиальной астмы.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – между показателями в период обострения и ремиссии

Параллельно снижению уровня фосфолипидов имело место повышение коэффициента ХС/ФЛ ($2,7 \pm 0,4$ усл. ед.) за счет увеличения фракции ХС, который превышал аналогичный показатель в контрольной группе в 2 раза ($1,2 \pm 0,2$ усл. ед.). Выявленные изменения, по всей видимости, связаны со снижением функционального диапазона кровяных пластинок при высокой активности воспаления.

Уровень холестерина в мембранах выступает предиктором мембранной пластичности [8]. Увеличение соотношения ХС/ФЛ отражает изменение микровязкости мембран, сопровождается их конденсацией и утолщением, нарушением функционирования мембранных рецепторов, поддерживая тем самым один из механизмов бронхоконстрикции [128].

В различные периоды БА выявлено изменение содержания в кровяных пластинках биологически активных веществ.

В острую фазу БА отмечалось статистически достоверное повышение ($p < 0,05$) уровня биоаминов в изучаемых клетках (серотонина – $3,32 \pm 0,04$ усл. ед., катехоламинов – $2,28 \pm 0,14$ усл. ед.; в контроле – $1,04 \pm 0,03$ и $1,31 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно).

Кумуляция биологически активных веществ в кровяных пластинках обусловлена, на наш взгляд, нестабильностью мембран тромбоцитов, повышенной их проницаемостью, усилением ПОЛ и увеличением уровня холестерина в липидном бислое, приводящими к выходу биологически активных веществ из клеток, вовлекая кровяные пластинки в воспаление и поддерживая гиперреактивность бронхов.

Накопление в циркулирующей крови серотонина и катехоламинов, вероятно, обусловлено нарушением метаболизма биоаминов клетками эндотелия легочных капилляров в периоде обострения БА [106], поскольку биологически активные вещества, проходя через малый круг кровообращения, инактивируются в легких.

Нами отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение их агрегационной способности ($3,65 \pm 0,20$ с) в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей ($8,40 \pm 0,08$ с) (см. рис. 29, б).

Активация тромбоцитов, на наш взгляд, способствует персистирующему образованию тромбоцитарных агрегатов, выделению биологически активных веществ, вазоконстрикции и уменьшению вентиляции.

Выявленная активация ПОЛ, обуславливает изменение мембранной организации кровяных пластинок, увеличению их агрегационных характеристик [42] и запуску внутрисосудистого свертывания крови.

В фазе ремиссии нами отмечена тенденция к восстановлению морфофункциональных параметров тромбоцитов, однако полной нормализации изучаемых показателей не происходило (см. табл. 21, 22, рис. 29, 30).

Отмечено снижение уровня МДА ($2,32 \pm 0,06$ нмоль/мл), который продолжал оставаться выше показателей контрольной группы ($1,49 \pm 0,02$ нмоль/мл) (см. рис. 29).

Уровень нитрат-ионов в кровяных пластинках в периоде ремиссии снижался (см. рис. 29), оставаясь выше значений у здоровых детей ($0,37 \pm 0,019$ ммоль/л) и составлял $0,49 \pm 0,02$ ммоль/л.

Уменьшение концентрации NO^{3-} в тромбоцитах является, скорее всего, результатом уменьшения выраженности воспалительного процесса [106].

В фазе ремиссии изменения функциональных параметров – уровень серотонина – $2,43 \pm 0,06$ усл. ед., катехоламинов – $1,44 \pm 0,06$ усл. ед.), коэффициент ХС/ОФЛ ($1,8 \pm 0,1$ усл. ед.) также не достигали уровня контрольных значений ($1,04 \pm 0,03$; $1,31 \pm 0,02$ и $1,2 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно).

Снижение уровня холестерина и повышение фосфолипидов в мембранах тромбоцитов обусловлено, по-видимому, снижением активности ПОЛ, восстановлением мембранной пластичности и уравниванием прокоагулянтных тромбопластических функций кровяных пластинок [42, 170].

В этот период снижалась интенсивность агрегации изучаемых клеток ($6,42 \pm 0,15$ с), также не достигая контрольных значений ($8,40 \pm 0,08$ с).

По результатам наших исследований, состояние морфофункциональных параметров тромбоцитов зависело также от тяжести и характера течения заболевания (табл. 23, 24, рис. 31–36).

При легкой интермиттирующей астме значения показателей тромбоцитов были ниже, чем при персистирующей: уровень МДА составил $2,07 \pm 0,05$ и $2,49 \pm 0,02$ нмоль/мл соответственно, содержание NO^{3-} – $0,42 \pm 0,04$ и $0,54 \pm 0,002$ ммоль/л, серотонина – $2,60 \pm 0,13$ и $2,88 \pm 0,002$ усл. ед., катехоламинов – $1,39 \pm 0,07$ и $1,550 \pm 0,002$ усл. ед. Агрегационная активность тромбоцитов ($5,8 \pm 0,11$ с) и уровень фосфолипидов ($32,44 \pm 1,10\%$), холестерина ($69,36 \pm 1,1\%$) также имели меньшие отклонения по сравнению с таковыми при легкой персистирующей форме заболевания ($5,2 \pm 0,31$ с; $29,35 \pm 1,03\%$; $70,62 \pm 1,6\%$ соответственно).

По мере увеличения активности воспалительного процесса нами отмечено нарастание гиперагрегационного синдрома. Так, время агрегации изучаемых клеток при среднетяжелом варианте БА уменьшалось в 2,5 раза ($3,42 \pm 0,2$ с), в отличие от здоровых детей, а содержание серотонина и катехоламинов превысило уровни контрольных значений в 3 и 1,5 раза, составив $3,21 \pm 0,07$ и $1,92 \pm 0,06$ усл. ед. соответственно.

Таблица 23

Уровень малонового диальдегида, нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов,
липидный состав мембран тромбоцитов и время агрегации кровяных пластинок
в периоде обострения и ремиссии бронхиальной астмы у детей
при различной тяжести заболевания

Степень тяжести бронхиальной астмы	Функциональные параметры тромбоцитов						
	МДА, нмоль/мл	NO ³⁻ , ммоль/л	Фосфолипи- ды, %	Холестерин, %	Серотонин, усл. ед.	Катехолами- ны, усл. ед.	Время агрегации, с
Контроль	1,49 ± 0,02	0,370 ± 0,019	45,52 ± 1,1	54,48 ± 1,1	1,04 ± 0,03	1,31 ± 0,02	8,4 ± 0,08
Период обострения							
Интермиттирующая	2,07 ± 0,05 @ **	0,42 ± 0,04	32,44 ± 1,10 @	69,36 ± 1,1 @	2,60 ± 0,13 @	1,39 ± 0,07	5,8 ± 0,11 @
Легкая персистирующая	2,49 ± 0,02 @	0,54 ± 0,002	29,35 ± 1,03 @	70,62 ± 1,6 @	2,88 ± 0,002 @	1,55 ± 0,02	5,2 ± 0,31 @
Средней степени тяжести	2,58 ± 0,03 @ *	0,69 ± 0,02 @ *	27,44 ± 1,23 @*	72,56 ± 1,3 @	3,21 ± 0,07 @*	1,92 ± 0,06 @ * **	3,42 ± 0,2 [@] * **
Тяжелая	3,54 ± 0,22 @ * ** *	1,18 ± 0,07 @ * ** *	24,99 ± 1,15 @* ** *	75,12 ± 1,11 @* ** *	3,72 ± 0,15 [@] * ** ** *	3,53 ± 0,05 [@] * ** ** *	2,6 ± 0,18 @* ** *

Степень тяжести бронхиальной астмы	Функциональные параметры тромбоцитов						
	МДА, нмоль/мл	NO ³⁻ , ммоль/л	Фосфолипи- ды, %	Холестерин, %	Серотонин, усл. ед.	Катехолами- ны, усл. ед.	Время агрегации, с
Период ремиссии							
Интермиттирующая	1,66 ± 0,06 **	0,39 ± 0,02	40,35 ± 0,44	621,29 ± 1,42 @	1,38 ± 0,16**	0,07 ± 0,12	7,4 ± 0,30
Легкая персистирующая	2,3 ± 0,04 @ *	0,40 ± 0,02	39,12 ± 1,30 @	61,82 ± 1,04@	2,18 ± 0,03@*	1,32 ± 0,03*	6,72 ± 0,1
Средней степени тяжести	2,42 ± 0,04 @ *	0,56 ± 0,02@	35,44 ± 1,20 @*	65,52 ± 1,4 @	2,55 ± 0,04 @* **	1,27 ± 0,04 *	6,48 ± 0,13 * @
Тяжелая	2,91 ± 0,14 @ * **	0,84 ± 0,04 @* ** **	29,42 ± 1,18 @* ** **	73,02 ± 1,22 @* ** **	2,97 ± 0,04 @* ** **	2,07 ± 0,04 @* ** **	5,12 ± 0,16 @* ** **

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с показателями: @ – группы контроля; * – пациентов с легкой интермиттирующей БА; ** – с легкой персистирующей БА; *** – со среднетяжелой БА.

Таблица 24

Уровень малонового диальдегида, нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов,
липидный состав мембран тромбоцитов и время агрегации кровяных пластинок
в периоде обострения и ремиссии бронхиальной астмы у детей
при различной длительности заболевания

Длительность бронхиальной астмы, лет	Функциональные параметры тромбоцитов						
	МДА, нмоль/мл	NO ³⁻ , ммоль/л	Фосфолипиды, %	Холестерин, %	Серотонин, у. е.	Катехоламины, у. е.	Время агрегации, с
Контроль	1,49 ± 0,02	0,370 ± 0,019	45,52 ± 1,1	54,48 ± 1,1	1,04 ± 0,03	1,31 ± 0,02	8,4 ± 0,08
Обострение							
1–2	2,28 ± 0,08 [@]	0,53 ± 0,02 [@]	28,74 ± 1,06 [@]	70,05 ± 1,4 [@]	2,59 ± 0,07 [@]	1,57 ± 0,04 [@]	4,48 ± 0,35 [@]
3–4	2,51 ± 0,04 ^{@*}	0,61 ± 0,02 [@]	27,25 ± 1,4 [@]	71,45 ± 1,3 [@]	3,09 ± 0,04 ^{@*}	1,86 ± 0,12 [@]	3,91 ± 0,3 [@]
Более 5	3,13 ± 0,12 ^{@**}	1,13 ± 0,05 ^{@**}	25,94 ± 1,2 [@]	72,06 ± 1,12 [@]	3,70 ± 0,06 ^{@**}	2,68 ± 0,13 ^{@**}	3,54 ± 0,4 [@]
Ремиссия							
1–2	1,92 ± 0,07 [@]	0,35 ± 0,04	38,2 ± 1,1 [@]	62,4 ± 1,3 [@]	1,79 ± 0,15 [@]	0,95 ± 0,02	7,72 ± 0,34
3–4	2,08 ± 0,04 [@]	0,35 ± 0,05	34,36 ± 1,3 [@]	63,26 ± 1,45 [@]	2,06 ± 0,11 [@]	1,25 ± 0,08	6,35 ± 0,22 [@]
Более 5	2,49 ± 0,07 ^{@*}	0,51 ± 0,04	33,2 ± 1,2 ^{@*}	67,0 ± 1,54 ^{@**}	2,79 ± 0,05 ^{@*}	1,79 ± 0,02 ^{@**}	5,92 ± 0,2 ^{@*}

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с показателями: [@] – группы контроля; * – пациентов с длительностью БА до 2 лет; ** – с длительностью БА до 3–4 года.

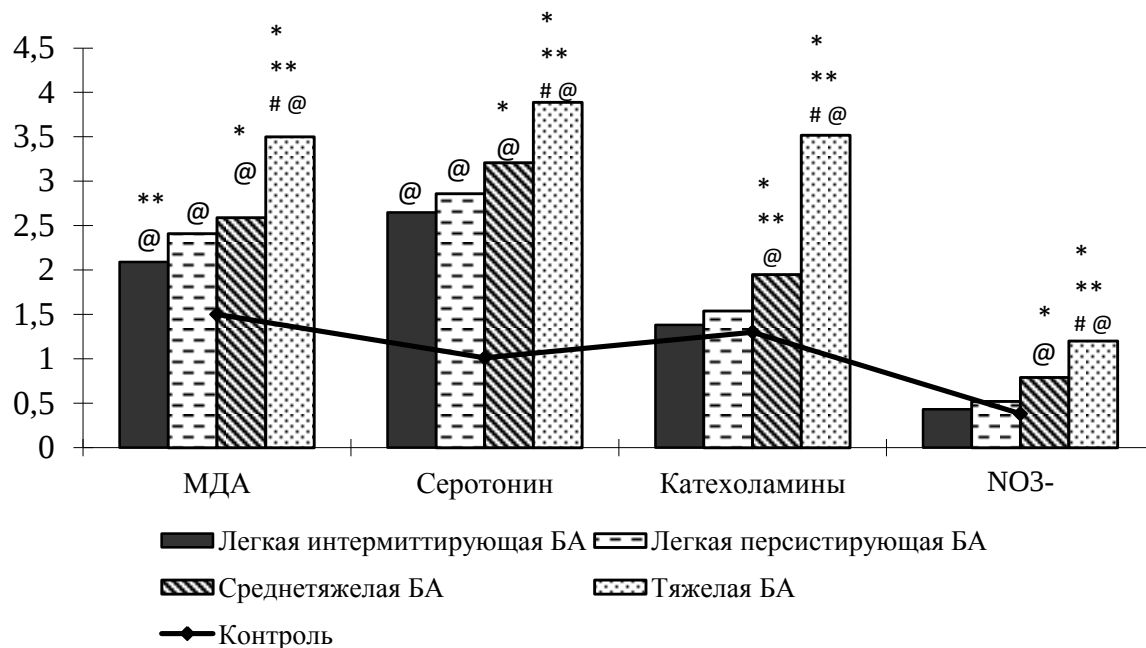


Рис. 31. Содержание серотонина, катехоламинов, NO_3^- и малонового диальдегида в тромбоцитах у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести в периоде обострения.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, ** – с легкой персистирующей астмой, # – со среднетяжелой астмой

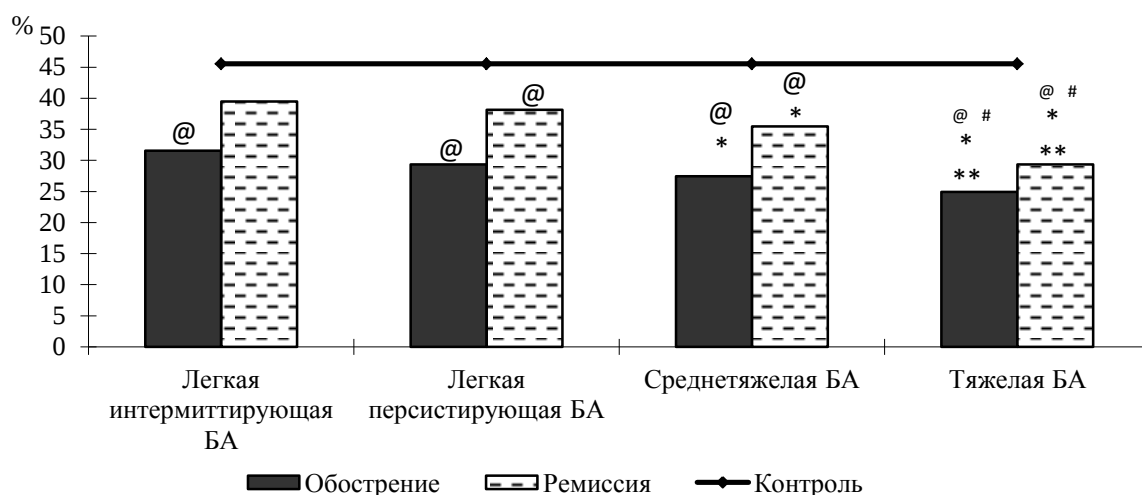


Рис. 32. Уровень общих фосфолипидов в мембране тромбоцитов у детей при различной степени тяжести бронхиальной астмы.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, ** – с легкой персистирующей астмой, # – со среднетяжелой астмой

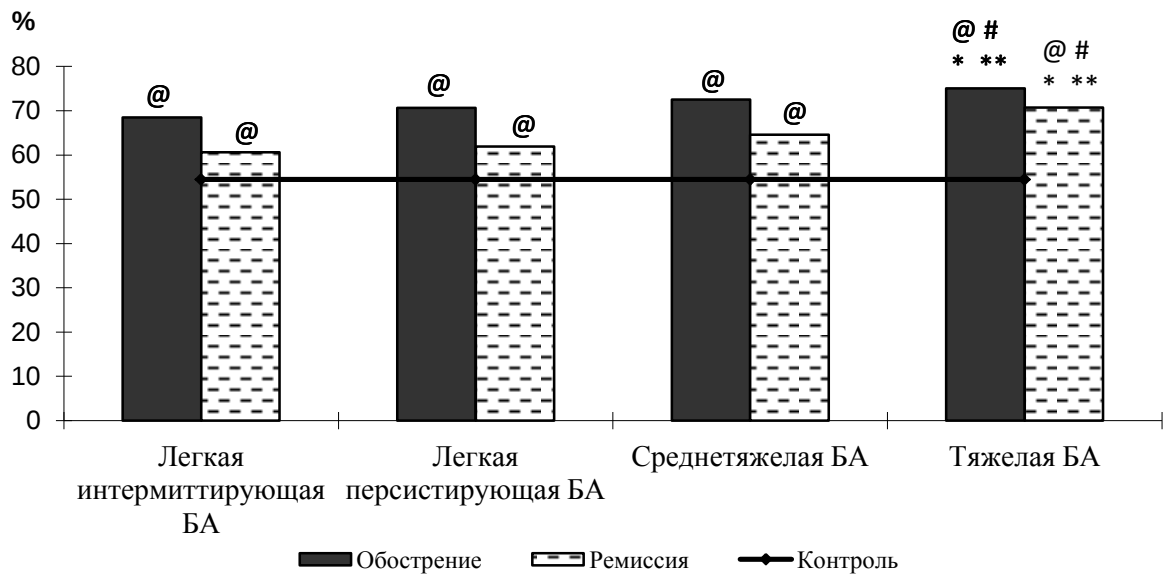


Рис. 33. Уровень холестерина в мембране кровяных пластинок в зависимости от тяжести бронхиальной астмы у детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, ** – с легкой персистирующей астмой, # – со среднетяжелой астмой

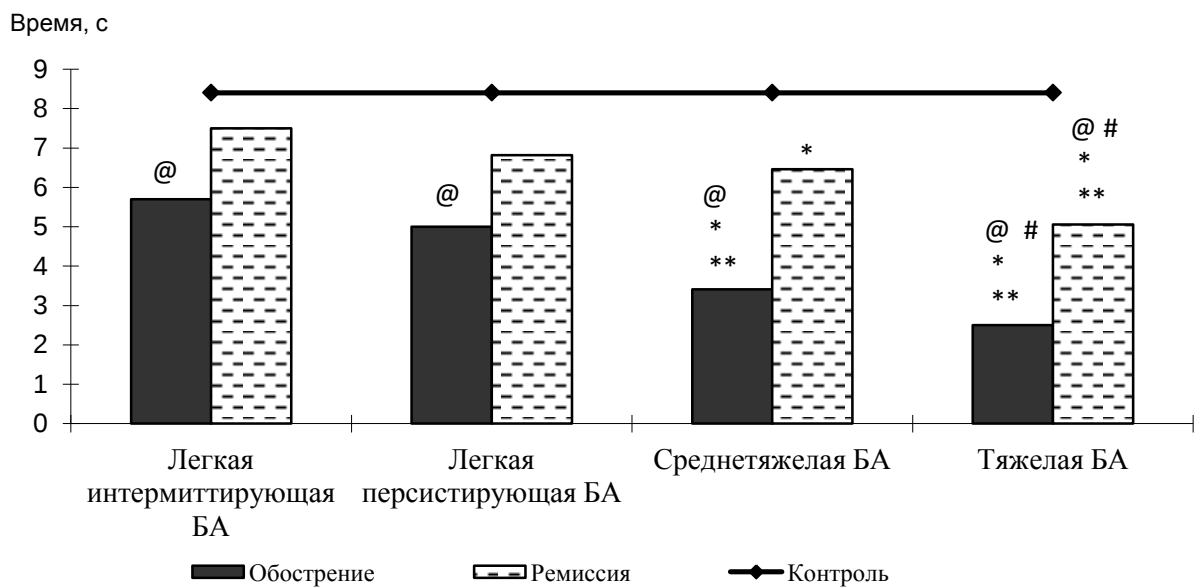


Рис. 34. Время агрегации тромбоцитов при различной степени тяжести бронхиальной астмы у детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой, ** – с легкой персистирующей астмой, # – со среднетяжелой астмой

При обострении тяжелой БА нарушения тромбоцитарных функций были более значимыми. Зарегистрирована наибольшая степень усиления ПОЛ в тромбоцитах (МДА – $3,54 \pm 0,22$ нмоль/мл; нитрат-ионы – $1,18 \pm 0,07$ ммоль/л) и лабильность структуры их мембран (ОФЛ – $24,99 \pm 1,15\%$; ХС – $75,12 \pm 1,11\%$).

Содержание биоаминов и агрегация тромбоцитов при тяжелом течении заболевания почти в 2 раза превысили уровень последних при легком варианте БА, достигнув максимальных значений (серотонин – $3,727 \pm 0,15$ усл. ед., катехоламины – $3,53 \pm 0,05$ усл. ед.; агрегация – $2,6 \pm 0,18$ с).

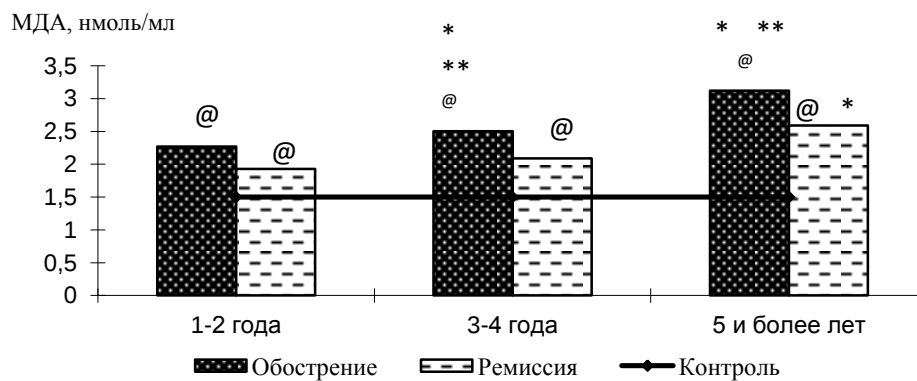
Выявленные отклонения свидетельствуют об увеличенной захватывающей способности тромбоцитов по отношению к биологически активным веществам, способствующей повышению и агрегационной активности и прокоагуляционного их потенциала [19, 169].

Характеристика показателей функциональной активности тромбоцитов в зависимости от длительности заболевания показала, что при длительности заболевания более пяти лет зарегистрирована максимальная степень изменений морфофункциональных параметров кровяных пластинок. Отмечено повышение концентрации в кровяных пластинках МДА ($3,13 \pm 0,12$ нмоль/мл), серотонина ($3,70 \pm 0,06$ усл. ед.); катехоламинов ($2,68 \pm 0,13$ усл. ед.), нитратов ($1,13 \pm 0,05$ ммоль/л).

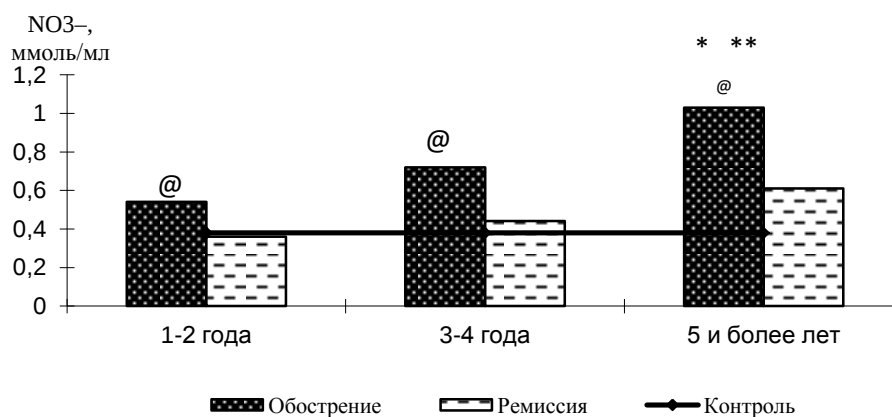
При длительности заболевания 1–2 года, напротив, содержание МДА ($2,28 \pm 0,08$ нмоль/мл), NO^{3-} ($0,53 \pm 0,02$ ммоль/л), серотонина ($2,59 \pm 0,07$ усл. ед.) и катехоламинов ($1,57 \pm 0,04$ усл. ед.) снижалось.

Степень изменений функциональных параметров тромбоцитов в ремиссию также была детерминирована тяжестью и особенностями патологического процесса (см. табл. 23, 24, рис. 32–36).

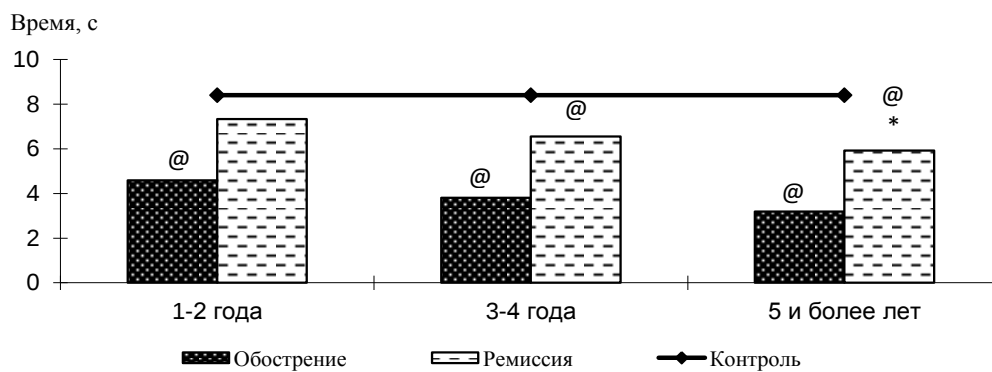
В период ремиссии у детей с легкой персистирующей астмой регистрировалось сохранение повышенного уровня МДА ($2,3 \pm 0,04$ нмоль/мл), серотонина ($2,18 \pm 0,03$ усл. ед.) в тромбоцитах и активации агрегации пластинок ($6,72 \pm 0,1$ с).



а



б



в

Рис. 35. Концентрация малонового диальдегида (а), нитрат-ионов (б) в кровяных пластинках, время агрегации тромбоцитов (в) у детей с бронхиальной астмой различной давности.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с длительностью астмы до 2 лет, ** – с длительностью до 3–4 лет

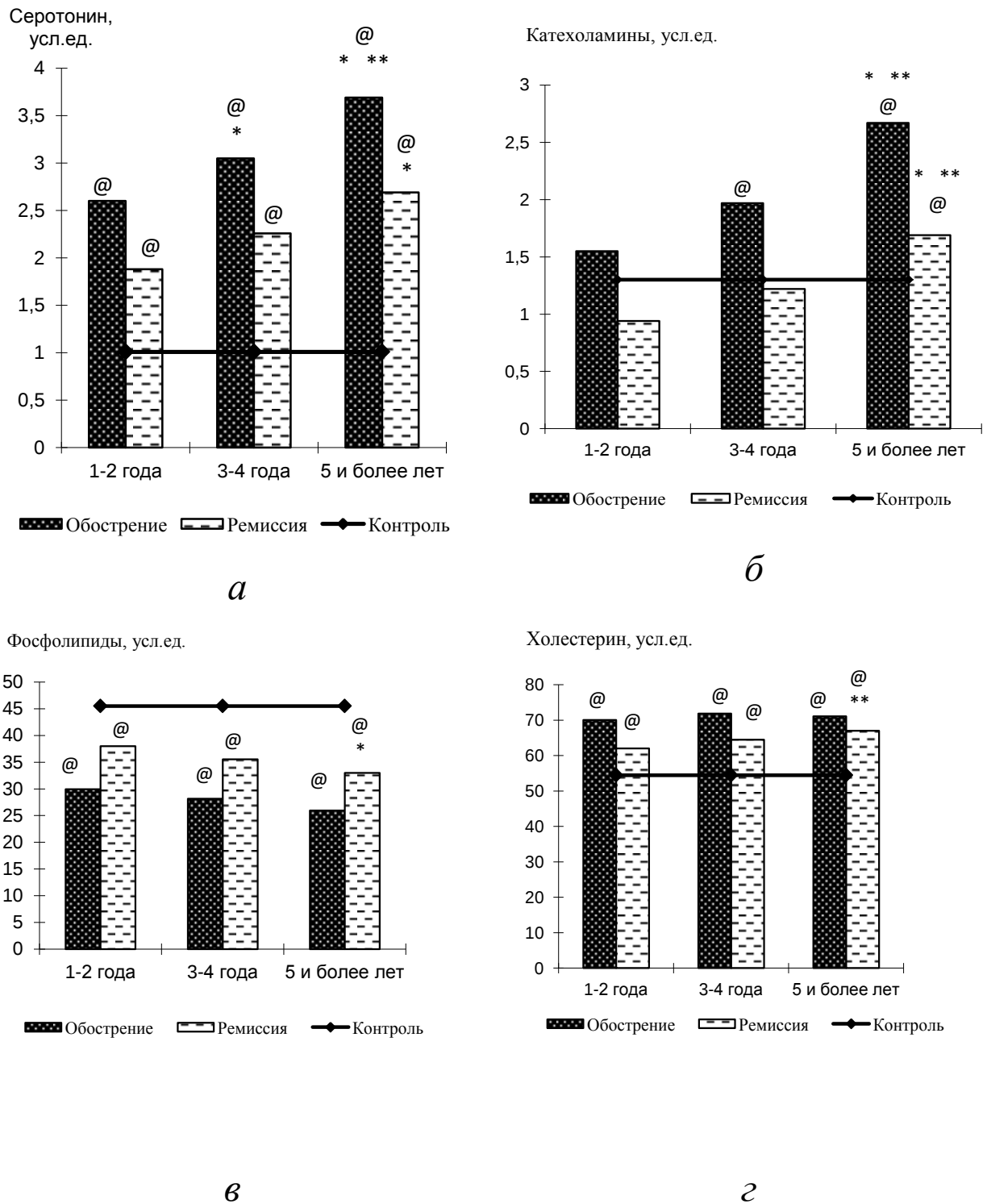


Рис. 36. Содержание серотонина (а), катехоламинов (б), общих фосфолипидов (в) и холестерина (г) в тромбоцитах у детей с бронхиальной астмой различной длительности.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): @ – с группой контроля, * – с пациентами с длительностью астмы до 2 лет, ** – с длительностью до 3–4 лет

В ремиссию среднетяжелой БА также сохранялись повышенными уровень МДА ($2,42 \pm 0,04$ нмоль/мл), NO^{3-} ($0,56 \pm 0,02$ ммоль/л), серотонина ($2,55 \pm 0,04$ усл. ед.) и скорость агрегации тромбоцитов ($6,48 \pm 0,13$ с) за исключением содержания катехоламинов, уровень которых в ремиссию нормализовался.

При тяжелой БА сохранялись высокий уровень ПОЛ в тромбоцитах (МДА – $2,91 \pm 0,14$ нмоль/мл), усиление накопления в них NO^{3-} ($0,84 \pm 0,04$ ммоль/л), биоаминов (серотонина – $2,97 \pm 0,04$ усл. ед.; катехоламинов – $2,07 \pm 0,04$ усл. ед.), ригидность биомембран (фосфолипиды – $29,42 \pm 1,18\%$; холестерин – $73,02 \pm 1,22\%$) и ускоренная агрегация тромбоцитов ($5,12 \pm 0,16$ с).

По мере увеличения давности заболевания в периоде ремиссии данные показатели имели аналогичную направленность.

Исследование параметров, характеризующих жесткость биомембран кровяных пластинок, выявило разнонаправленные изменения липидного спектра мембран. У пациентов, страдающих БА 5 и более лет, отмечено сохранение максимальных значений уровня холестерина ($67,0 \pm 1,54\%$) и скорости агрегации тромбоцитов ($5,92 \pm 0,2$ с) в сравнении с детьми, имеющими «стаж» БА 1–2 года ($62,4 \pm 1,3\%$ и $7,72 \pm 0,34$ с соответственно).

Увеличение доли холестерина и снижение ОФЛ в мембранах клеток вызывает их уплотнение и повышение жесткости, изменение микровязкости и функциональной активности. Такие клетки обладают сниженной способностью к деформации и повышенной мембранной проницаемостью, что делает их более сенситивными к действию различных патогенных факторов, которые, легко диффундируя через мембраны, способствуют выходу биологически активных веществ из гранул, поддерживая тем самым воспаление в респираторном тракте [109, 113, 165].

Таким образом, можно сделать заключение о развитии у детей, больных БА, изменений структурно-функциональных свойств тромбоцитов, детерминированных тяжестью и давностью заболевания. Минимальные отклонения

тромбоцитарных функций зарегистрированы нами при обострении легкой БА. По мере утяжеления заболевания метаболическая и функциональная активация пула кровяных пластинок нарастала.

Отсутствие выравнивания изучаемых тромбоцитарных маркеров в периоде ремиссии свидетельствовало о пролонгировании воспаления в респираторном тракте.

5.2. Структурно-функциональные особенности эндотелия

Исследования последних лет свидетельствуют о несомненной роли в развитии широкого спектра иммунопатологических состояний активации и повреждения эндотелия, который влияет на реологические свойства крови, гемостаз, процессы перфузии и гемотканевого обмена, определяя тяжесть течения заболевания.

Очевидно, что оценка состояния эндотелиальных клеток может иметь важное клиническое значение для расширения возможностей диагностики активности иммунновоспалительного процесса и прогнозирования развития осложнений.

В период обострения БА нами выявлено изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток, о чем свидетельствовало нарушение их структуры и уровня медиаторов, синтезирующихся в эндотелии (эндотелина-1, нитрит-ионов, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, антитромбина III и фактора Виллебранда (ФВ)) (табл. 25, рис. 37–39).

Среднее содержание десквамированных эндотелиоцитов в период обострения БА было увеличено ($19,8 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$) в сравнении со здоровыми детьми ($5,1 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$) практически в 4 раза, отражая высокую степень повреждения интимы сосудов [54], способствующее повышению синтеза факто-

ров гемостаза эндотелиальными клетками, усилению адгезии тромбоцитов, запуску эндотелийзависимого коагуляционного каскада, нарушению процессов системной и региональной гемодинамики, микроциркуляции.

Таблица 25

Показатели, характеризующие активность эндотелия у здоровых детей
и у больных бронхиальной астмой

Показатель	Здоровые дети	Периоды заболевания	
		Обострение БА	Контролируемая БА
	n = 35	n = 92	n = 77
Циркулирующие эндотелиоциты, $10^4/\text{л}$	$5,1 \pm 0,01$	$19,8 \pm 0,6^*$	$16,6 \pm 0,01^{**}$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,02^*$	$0,95 \pm 0,01^{**}$
NO^{2-} в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,002$	$0,054 \pm 0,001^*$	$0,03 \pm 0,001^{**}$
t-PA, нг/мл	$5,5 \pm 0,9$	$18,38 \pm 1,1^*$	$3,9 \pm 0,3^{**}$
PAI, Ед/мл	$4,1 \pm 1,9$	$8,29 \pm 2,1^*$	$10,4 \pm 1,2^*$
Активность ФВ, %	$102,9 \pm 19,3$	$185,4 \pm 21,2^*$	$134,00 \pm 8,6^{**}$
Антитромбин III, %	$90,0 \pm 15,9$	$62,8 \pm 10,3$	$94,1 \pm 12,3$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между показателями: * – групп больных и здоровых детей; ** – между показателями в периоде обострения БА и контролируемой БА ($p < 0,05$).

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанным предиктором эндотелиальной дисфункции также является маркер аллергического воспаления – оксид азота. Показатель нитритов в крови у детей в периоде обострения БА был значительно выше ($0,054 \pm 0,001$ ммоль/л) в сравнении с контролем ($0,012 \pm 0,002$ ммоль/л) и связан, по-видимому, с воздействием патогенных факторов на структуру сосудистой стенки, изменением функциональной активности эндотелиоцитов, их десквамации и дисфункции в системе синтеза оксида азота.

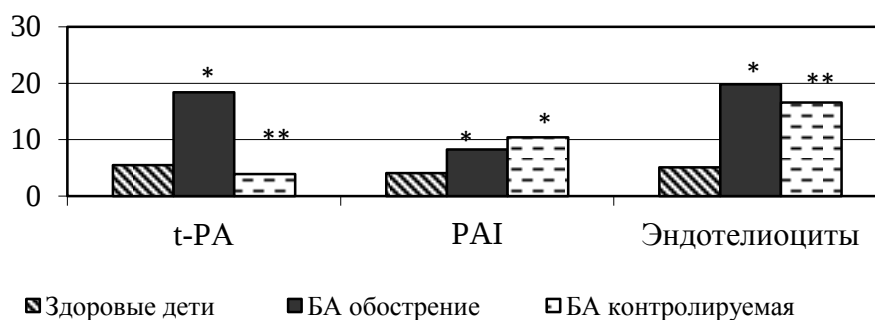


Рис. 37. Уровень активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена (PAI) и циркулирующих эндотелиоцитов у здоровых детей и у больных бронхиальной астмой.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

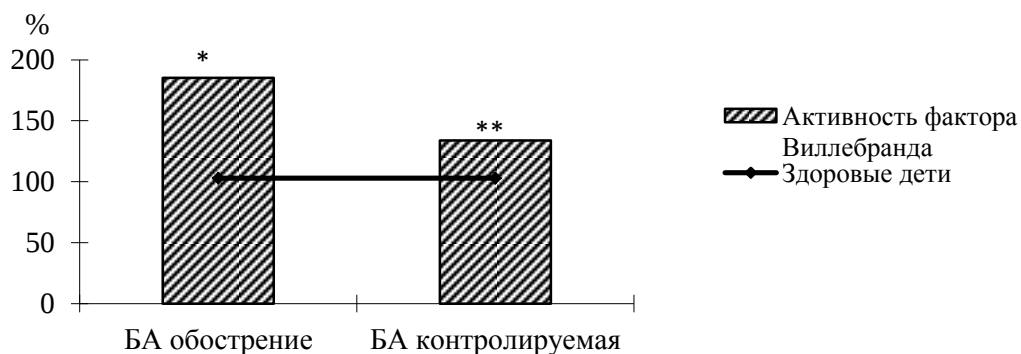


Рис. 38. Активность фактора Виллебранда у здоровых детей и в различные периоды бронхиальной астмы.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

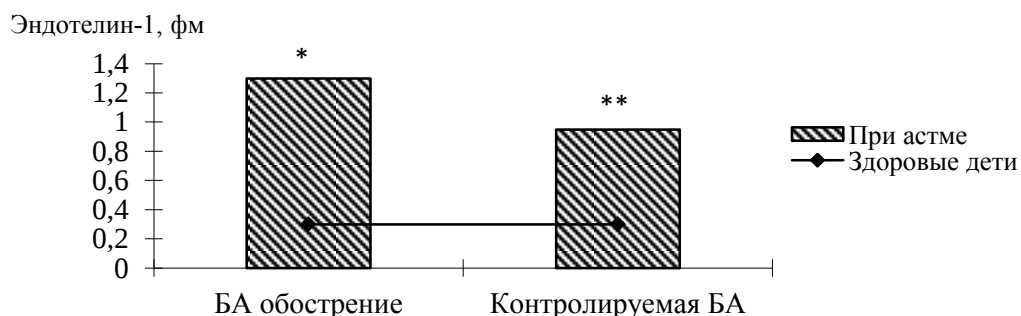


Рис. 39. Уровень эндотелина-1 при бронхиальной астме и у здоровых детей.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой контроля, ** – с показателями в периоде обострения

Кроме увеличения уровня вазодилатирующего фактора (оксида азота) в период обострения БА отмечено значительное возрастание уровня вазоконстрикторного агента – эндотелина-1 ($1,3 \pm 0,02$ фм), превышающее аналогичные показатели у здоровых детей ($0,3 \pm 0,02$ фм).

У этих детей выявлено сопряженное повышение концентрации тканевого активатора плазминогена – t-PA ($18,38 \pm 1,1$ нг/мл), что отражает активацию плазминовой (фибринолитической) эндотелиальной системы за счет интенсивной продукции индукторов плазминогена в условиях гипоксии, направленную на предотвращение нарушений микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности интимы сосудов.

Активация синтеза эндотелийзависимых факторов в период обострения БА была сопряжена с уменьшением антитромбогенной активности эндотелия в результате снижения способности стенки сосудов к выработке антитромбина III ($62,8 \pm 10,3\%$) в сравнении с контролем ($90,0 \pm 15,9\%$).

Следует заметить, что изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток может сопровождаться закономерным усилением их адгезивности, рекрутированием и локальным накоплением лейкоцитов в очаге иммунного воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, что является узловым моментом иммунного воспаления [191].

Приступный период характеризовался значительной активацией ФВ ($185,4 \pm 21,2\%$) в сравнении со здоровыми детьми ($102,9 \pm 19,3\%$), что служит индикатором повреждения эндотелия, инициируя не только запуск внешнего пути активации тромбина, но и вовлечение в патологический процесс непосредственных участников гемокоагуляционного каскада – тромбоцитов, ускоренная агрегация которых и развивающаяся при этом реакция высвобождения из них биоаминов, являющихся вазоконстрикторами, приводит к развитию ангиоспазма, повышению внутрисосудистой проницаемости и может усугублять имеющееся нарушение эндотелиального гомеостатического баланса [216, 247].

При установленных общих тенденциях структурно-функциональных изменений клеток эндотелия изучаемые параметры значительно варьировали в зависимости от степени тяжести и давности заболевания (табл. 26, 28, 29).

Минимальные изменения в эндотелиальной системе были зарегистрированы при обострении легкой интермиттирующей астмы и характеризовались повышением уровня эндотелиального фактора релаксации ($0,044 \pm 0,001$ ммоль/мл), в то время как антитромбогенные и профибринолитические процессы – синтез антитромбина III ($92,4 \pm 9,6\%$) и активатора плазминогена ($5,7 \pm 0,3$ нг/мл) не имели существенных отличий от таковых у здоровых детей ($90,0 \pm 15,9\%$ и $5,5 \pm 0,9$ нг/мл соответственно).

При обострении среднетяжелой БА выявлено более отчетливое увеличение степени деэндотелизации интимы сосудов (ЦЭ – $21,70 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$), повышение активности ФВ ($157,1 \pm 15,9\%$) и трехкратное нарастание концентрации эндотелина-1 ($1,01 \pm 0,03$ фм. в сравнении с таковым при легком персистирующем варианте заболевания ($10,8 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$, $138,4 \pm 13,3\%$, $0,49 \pm 0,02$ фм соответственно).

У больных с тяжелой астмой отмечена максимальная степень десквамации эндотелия (ЦЭ – $27,0 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$) и синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1 ($1,38 \pm 0,01$ фм.) и оксида азота ($0,098 \pm 0,003$ ммоль/мл) в сравнении с легкой персистирующей (ЦЭ – $10,8 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$; эндотелин-1 – $0,49 \pm 0,02$ фм, NO^{2-} – $0,056 \pm 0,002$ ммоль/л) и среднетяжелой астмой (ЦЭ – $21,7 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$; эндотелин-1 – $1,01 \pm 0,03$ фм, NO^{2-} – $0,079 \pm 0,001$ ммоль/л).

Параллельно углублению сдвигов вазорегулирующей эндотелиальной функции при тяжелой астме зарегистрировано наиболее значимое повышение активности ФВ ($176,4 \pm 14,6\%$), объективно отражающего степень альтерации эндотелия и, как следствие, – высокий риск интрамурального или внутрисосудистого тромбообразования [19].

Таблица 26

Показатели функциональной активности эндотелия у детей при различной степени тяжести бронхиальной астмы
в периоде обострения и ремиссии заболевания

Параметр	Здоровые дети	Степень тяжести бронхиальной астмы			
		Легкая БА		Средней степени тяжести	Тяжелая
		интермиттирующая	персистирующая		
Циркулирующие эндотелиоциты, $10^4/\text{л}$	$5,1 \pm 0,01$	$5,9 \pm 0,03$	$10,8 \pm 0,01^{\text{@}*}$	$21,7 \pm 0,5^{\text{@}* **}$	$27,0 \pm 0,2^{\text{@}* ** **}$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,02^{\text{@}}$	$1,01 \pm 0,03^{\text{@}* **}$	$1,38 \pm 0,01^{\text{@}* ** **}$
NO^{2-} в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,003$	$0,044 \pm 0,001^{\text{@}}$	$0,056 \pm 0,002^{\text{@}*}$	$0,079 \pm 0,001^{\text{@}*}$	$0,098 \pm 0,003^{\text{@}* **}$
t-PA, нг/мл	$5,5 \pm 0,9$	$5,7 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,4^{\text{@}*}$	$4,8 \pm 0,2^{**}$	$3,7 \pm 0,6^{* **}$
РАІ, Ед./мл	$4,1 \pm 1,9$	$5,3 \pm 0,9$	$4,4 \pm 1,4$	$13,5 \pm 3,1^{\text{@}* **}$	$31,3 \pm 2,4^{\text{@}* ** **}$
Активность ФВ, %	$102,9 \pm 19,3$	$96,8 \pm 12,3$	$138,4 \pm 13,3$	$157,1 \pm 15,9^{\text{@}*}$	$176,4 \pm 14,6^{\text{@}* **}$
Антитромбин III, %	$90,0 \pm 15,9$	$92,4 \pm 9,6$	$89,4 \pm 11,3$	$76,4 \pm 10,9$	$57,1 \pm 9,8^{\text{@}* **}$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): $^{\text{@}}$ – со здоровыми детьми; $*$ – с пациентами с легкой интермиттирующей астмой; $**$ – с легкой персистирующей астмой; $***$ – со среднетяжелой астмой.

Одной из основных причин активации ФВ является деструкция эндотелиальных клеток и, вероятно, субэндотелия (основного депо ФВ), что, по мнению ряда авторов, имеет значение не только для оценки степени нарушения его функции как предиктора эндотелиальной дисфункции, но тяжести и распространенности повреждения интимы сосудов в целом.

У детей с тяжелым течением заболевания были получены аналогичные результаты в отношении антикоагуляционной активности сосудистой стенки. В этой группе на фоне выраженной активации ФВ снижение выработки эндотелием антитромбина III достигало максимума ($57,1 \pm 9,8\%$) не только по сравнению с данными группы контроля ($90,0 \pm 15,9\%$), но и группы детей с легким интермиттирующим и персистирующим течением БА ($92,4 \pm 9,6$ и $89,4 \pm 11,3\%$ соответственно).

Усугубляли имеющиеся нарушения диссоциация между низким уровнем тканевого активатора плазминогена (t-PA – $3,7 \pm 0,6$ нг/мл) и высокой концентрацией его ингибитора (PAI – $31,3 \pm 2,4$ Ед./мл) в сравнении с легкой персистирующей (t-PA – $8,3 \pm 0,4$ нг/мл; PAI – $4,4 \pm 1,4$ Ед./мл соответственно) и среднетяжелой астмой (t-PA – $4,8 \pm 0,2$ нг/мл; PAI – $13,5 \pm 3,1$ Ед./мл соответственно), дестабилизирующая эндотелийзависимые антикоагуляционные механизмы. Снижение синтеза противосвертывающих медиаторов сопряжено с депрессией плазминовой системы и ее истощением при тяжелой астме, поскольку в условиях хронического дефицита кислорода утрачивается чувствительность эндотелия к активирующим гипоксическим стимулам, приводящим к выбросу в кровоток из сосудистой стенки плазминогена и повышению общего фибринолиза в условиях интактного эндотелия [82].

Последнее свидетельствует о том, что вследствие влияния таких факторов, как гипоксия и повышение содержания биологических активных веществ, достигающих при тяжелой БА критических значений, по всей видимости, складываются «благоприятные» условия для развития эндотелиальной дис-

функции. Зарегистрированная метаболическая активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических нарушений в свою очередь потенцирует образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя еще большему нарушению эндотелиального баланса. Высвобождение из активированных клеток биологически активных веществ, эндотелина и провоспалительных медиаторов потенцирует развитие вазоспазма, бронхоконстрикции в участках легких со сниженным кровотоком с последующим возможным ремоделированием бронхов [54].

Таким образом, одним из итогов эндотелиальной дисфункции при среднетяжелом и тяжелом течении БА является недостаточность антитромбогенной, вазорегулирующей и противосвертывающей функций сосудистой стенки.

Сопоставляя характер структурно-функциональных отклонений эндотелия у детей с тяжелым течением заболевания (табл. 27) мы установили, что наиболее массивная десквамация эндотелия ($\text{ЦЭ} - 29,6 \pm 0,1 \times 10^4/\text{л}$) и продукция вазоспастических и эндотелийзависимых медиаторов (эндотелин-1 – $1,35 \pm 0,01$ фм, ФВ – $184,00 \pm 6,6\%$; PAI – $30,4 \pm 1,4$ Ед./мл) имела место при затяжном приступном периоде в сравнении с обострением, протекающим в виде единичного приступа экспираторной одышки ($\text{ЦЭ} - 21,8 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$, эндотелин-1 – $0,92 \pm 0,02$ фм, ФВ – $145,40 \pm 1,2\%$, PAI – $21,49 \pm 1,1$ Ед./мл).

Аналогичная направленность сдвигов морфофункционального статуса эндотелиальных клеток регистрировалась и в зависимости от длительности заболевания (табл. 28).

При «стаже» заболевания 1–2 года она была минимальной. Наряду с этим содержание активатора плазминогена повышалось до $8,9 \pm 0,8$ нг/мл в сравнении с контролем – $5,5 \pm 0,9$ нг/мл, что, по всей видимости, свидетельствует об активном участии и сохранении резервных компенсаторных возможностей данной системы, реагирующей на быстро изменяющиеся иммунологические, метаболические и гемодинамические сдвиги внутренней среды организма.

**Структурно-функциональные параметры эндотелия
при различных вариантах обострения бронхиальной астмы у детей**

Показатели	Здоровые дети	Единичный приступ	Затяжное течение приступного периода
Циркулирующие эндотелиоциты, $10^4/\text{л}$	$5,1 \pm 0,01$	$21,8 \pm 0,6^*$	$29,6 \pm 0,1$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02^*$	$1,35 \pm 0,01$
NO^{2-} в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,002$	$0,074 \pm 0,001^*$	$0,089 \pm 0,001$
t-PA, нг/мл	$5,5 \pm 0,9$	$7,58 \pm 1,1^*$	$3,9 \pm 0,3$
PAI, Ед/мл	$4,1 \pm 1,9$	$21,49 \pm 1,1^*$	$30,4 \pm 1,4$
Активность фактора Виллебранда, %	$102,9 \pm 19,3$	$145,40 \pm 1,2^*$	$184,00 \pm 6,6$
Антитромбин III, %	$90,0 \pm 15,9$	$72,8 \pm 10,3$	$64,1 \pm 12,3$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): *– групп пациентов с различным характером обострения.

**Показатели морфофункциональных свойств эндотелия
в периоде обострения при различной длительности бронхиальной астмы у детей**

Параметр	Здоровые дети	Длительность бронхиальной астмы		
		1–2 года	3–4 года	Более 5 лет
	n = 35	n = 23	n = 24	n = 45
Циркулирующие эндотелиоциты, $10^4/\text{л}$	$5,1 \pm 0,01$	$7,4 \pm 0,2^*$	$9,30 \pm 0,3^{**}$	$17,09 \pm 1,2^{***}$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,04$	$0,4 \pm 0,03^{**}$	$1,20 \pm 0,04^{***}$
NO^{2-} в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,002$	$0,041 \pm 0,002$	$0,043 \pm 0,004^{**}$	$0,071 \pm 0,001^{***}$
t-PA, нг/мл	$5,5 \pm 0,9$	$8,9 \pm 0,8^*$	$5,6 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,5$
PAI, Ед/мл	$4,1 \pm 1,9$	$5,3 \pm 1,6^*$	$10,4 \pm 1,5^{**}$	$17,4 \pm 1,4^{***}$
Активность фактора Виллебранда, %	$102,9 \pm 19,3$	$104,3 \pm 20,6$	$115,0 \pm 18,3$	$149,7 \pm 10,4$
Антитромбин III, %	$90,0 \pm 15,9$	$94,6 \pm 12,8$	$86,3 \pm 13,0$	$60,20 \pm 10,6^{***}$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) групп больных с длительностью БА: *– 1–2 и 3–4 года; ** – 3–4 года и 5 и более лет; *** – 1–2 года и 5 и более лет.

Наиболее выраженные изменения функциональных свойств эндотелия, выявлены у детей с длительностью збронхиальной астмы более 5 лет. На фоне высокой степени альтерации интимы сосудов (ЦЭ – $17,09 \pm 1,2 \times 10^4/\text{л}$), интенсификации эндотелийзависимого звена гемостаза (активность фактора Виллебранда – $149,7 \pm 10,4\%$, ингибитор активатора плазминогена – $17,4 \pm 1,4$ Ед./мл) отмечена депрессия синтеза антитромбина III ($60,20 \pm 10,6\%$), отражающая перенапряжение функциональных возможностей системы и последующее их истощение вследствие предшествующей длительной активации в условиях длительного персистирования аллергического воспаления.

В этой же группе детей эндотелиальная дисфункция усугублялась накоплением в циркуляции эндотелина-1 ($1,20 \pm 0,04$ фм) и, как следствие, высоким ангиоспастическим потенциалом крови.

При достижении контроля течения заболевания отмечалась тенденция к нормализации исследуемых показателей, которые, однако, при среднетяжелом и тяжелом вариантах заболевания не достигали референсных значений (табл. 29).

По мере стихания обострения среднетяжелой астмы на фоне выравнивания содержания вазопрессорных медиаторов (эндотелин-1 – $0,79 \pm 0,04$ фм) сохранялась интенсивная деэнтелизация интимы сосудов (ЦЭ – $16,45 \pm 0,05 \times 10^4/\text{л}$) и активация фактора Виллебранда ($143,1 \pm 11,0\%$) в сравнении с контролем ($0,3 \pm 0,02$ фм.; $5,1 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$ и $102,9 \pm 19,3\%$ соответственно).

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 вазопрессорным потенциалом крови, обусловленным гиперпродукцией эндотелина-1 ($0,95 \pm 0,01$ фм) и сниженной плазминовой активностью за счет уменьшения синтеза сосудистой стенкой активатора плазминогена ($3,0 \pm 0,2$ нг/мл) и увеличения секреции его ингибиторов ($10,4 \pm 1,2$ Ед./мл).

Таблица 29

Показатели функциональной активности эндотелия у детей с контролируемой БА
в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатель	Здоровые	Тяжесть бронхиальной астмы			
		Легкая бронхиальная астма		Средней степени тяжести	Тяжелая
		интермиттирующая	персистирующая		
Циркулирующие эндотелиоциты, $10^4/\text{л}$	$5,1 \pm 0,01$	$4,8 \pm 0,02$	$5,8 \pm 0,02$	$16,45 \pm 0,05^{@* **}$	$20,6 \pm 0,01^{@* ** ****}$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,04^{@* **}$	$0,95 \pm 0,01^{@* ** ****}$
NO^{2-} в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,003$	$0,024 \pm 0,001^{@}$	$0,057 \pm 0,002^{@*}$	$0,068 \pm 0,001^{@*}$	$0,098 \pm 0,003^{@* ** ****}$
t-PA, нг/мл	$5,5 \pm 0,9$	$3,7 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,3^{@*}$	$5,8 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,2^{@* **}$
РАІ, Ед/мл	$4,1 \pm 1,9$	$4,6 \pm 1,1$	$4,0 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,0$	$10,4 \pm 1,2^{@* ** ****}$
Активность фактора Виллебранда, %	$102,9 \pm 19,3$	$106,2 \pm 11,1$	$127,5 \pm 14,2$	$143,1 \pm 11,0^{@}$	$151,2 \pm 10,1^{@*}$
Антитромбин III, %	$90,0 \pm 15,9$	$72,2 \pm 8,5$	$94,6 \pm 10,8$	$86,5 \pm 12,9$	$98,1 \pm 6,8$

Примечание. Статическая значимость различий ($p < 0,05$): $^{@}$ – со здоровыми детьми; * – с легкой интермиттирующей астмой; ** – с легкой персистирующей астмой; *** – с астмой средней степени тяжести.

Сопряженное повышение активности фактора Виллебранда до $151,2 \pm 10,1\%$ отражает вовлечение в патологический процесс сложных многофакторных реакций эндотелийзависимого звена гемостаза и стимуляцию фибрино- и тромбосинтеза, сохраняющихся даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. В постприступном периоде параметры эндотелиальной системы не зависели от длительности заболевания.

По всей видимости, гипоксия способствует повреждению интимы сосудов и сопровождается выделением биологически активных веществ, которые наряду с компонентами иммунного воспаления запускают активацию тромбоцитов. Они не только инициируют «запуск» фибринообразующего каскада, но и пролонгируют воспалительные изменения в легких, увеличивая сопротивление бронхов благодаря продукции бронхоконстрикторных агентов, становясь непосредственными участниками этого процесса. Наряду с этим продукты гемокоагуляции являются активными хемокинами, привлекающими в очаг тромбообразования иммунокомпетентные клетки, высвобождающие протеолитические ферменты, пероксидазу, повреждающие дыхательные пути, способствуя развитию гиперреактивности и поддерживая воспаление в респираторном тракте.

Мы полагаем, что при БА у детей создаются условия, определяющие дисбаланс эндотелиальных и тромбогенных факторов, способствующий развитию нарушений микрогемодинамики в малом круге кровообращения.

Как видим, у детей, больных БА, выявлена усиленная десквамация клеток интимы сосудов, нарушение синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1 и оксида азота – на фоне сниженной антитромбогенной и фибринолитической активности сосудистой стенки, детерминированных тяжестью, давностью заболевания и характером обострения.

В периоде обострения легкой БА нами зарегистрированы минимальные отклонения вазорегулирующей, антитромбогенной и фибринолитической активности сосудистой стенки. По мере утяжеления заболевания, на фоне интен-

сивной альтерации интимы сосудов, вазоспастическая активность эндотелия прогрессивно нарастала, а плазминовый и антитромбогенный потенциал истощался, усиливались нарушения эндотелийзависимой активации свертывания крови.

Отсутствие нормализации показателей эндотелиальной системы на фоне традиционной терапии астмы служит основанием для сравнительного анализа существующих схем медикаментозного сопровождения этих детей и включения в лечебный комплекс средств, корригирующих выявленные отклонения.

Глава 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРСИСТИРОВАНИИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

6.1. Анализ функциональных взаимосвязей структурно-метаболических показателей клеток крови и эндотелия с маркерами респираторной активности легких и аллергического воспаления

Нами показано, что БА у детей сопровождается многочисленными разнонаправленными морфофункциональными и метаболическими изменениями клеток крови, эндотелия, детерминированными периодом и тяжестью патологического процесса.

Патогенетическая значимость указанных сдвигов в персистировании заболевания определяется характером и направленностью вектора функциональных взаимосвязей между изучаемыми параметрами респираторной функции легких и активностью воспаления.

В связи с этим нами проведен корреляционный анализ изучаемых показателей с установлением их взаимозависимостей от периода и особенностей течения БА у детей.

Зарегистрировано множество разнонаправленных корреляционных взаимосвязей респираторной активности легких с показателями морфофункционального профиля красных клеток крови и лейкоцитов, направленность которых в периоде обострения зависела от тяжести заболевания (табл. 30).

Объем форсированного выдоха (ОФВ1), являющийся одним из критериев тяжести, при обострении легкой БА, напрямую коррелировал с интенсивностью суточного гемолиза ($r = +0,6$) и имел связи обратной направленности с активностью эритропоэза ($r = -0,4$), показателем деформируемости ($r = -0,4$) и уровнем дегенеративных форм эритроцитов ($r = -0,34$).

Корреляционные взаимосвязи
морфофункциональных параметров эритроцитов и лейкоцитов
с объемом форсированного выдоха за первую секунду
в зависимости от периода и степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатель	Легкая БА		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА	
	Обост- рение	Ремис- сия	Обост- рение	Ремис- сия	Обост- рение	Ремис- сия
Эритроциты						
Средний диаметр эритроцитов	—	—	—	—	+0,6	—
Средний объем эритроцитов	—	—	—	—	+0,5	—
Показатель анизоцитоза	—	—	-0,7	—	-0,5	—
Дискоциты	—	—	+0,5	+ 0,3	+ 0,4	+ 0,5
Стоматоциты	—	—	-0,5	—	—	—
Дегенеративные клетки	-0,34	—	-0,7	-0,4	-0,7	-0,3
Эхиноциты	—	—	-0,4	—	-0,5	—
ПА	—	—	-0,8	-0,3	-0,8	-0,35
СРА	—	—	-0,83	—	-0,7	-0,2
ПНЭ	—	—	+0,4	—	+0,5	—
ПД	-0,4	-	+0,8	+0,3	—	—
МСН	—	—	—	—	+0,3	—
МСНС	—	—	—	—	+0,4	—
Суточный гемолиз	+0,6	—	-0,7	—	-0,8	-0,5
Суточный эритропоэз	-0,4	—	+0,4	—	—	—
Средняя длительность жизни эритроцитов	—	—	+0,5	—	+0,4	—
Лейкоциты						
Пероксидаза	+0,5	—	+0,52	+0,2	+0,9	+0,2
А-ГФДГ	-0,4	—	-0,5	—	-0,75	—
СДГ	-0,5	—	-0,7	-0,3	-0,5	—
Гликоген нейтрофилов	—	—	—	—	—	—
Гликоген лимфоцитов	—	—	+0,4	—	—	—
Хс/Фл нейтрофилы	—	—	-0,7	—	-0,8	—
Хс/Фл мононуклеары	—	—	-0,5	—	-0,4	—
Хс/Фл лимфоциты	+0,9	—	-0,7	-0,3	—	—
Малоновый диальдегид	-0,6	—	-0,7	—	-0,9	-0,6

Корреляционный анализ метаболической активности лейкоцитов и респираторной функции легких показал наличие положительных корреляционных связей ОФВ1 с активностью пероксидазы ($r = +0,5$), жесткостью мембран лимфоцитов ($r = +0,9$) и отрицательные – с активностью α -ГФДГ ($r = -0,4$), СДГ ($r = -0,5$) и уровнем МДА ($r = -0,6$). Таким образом, при легкой БА уменьшение бронхиальной проходимости сопровождалось снижением активности пероксидазы и жесткости мембран лейкоцитарных клеток, нарастанием активности митохондриальных энзимов и продуктов липопероксидации мембранных липидов.

При обострении среднетяжелой астмы сохранялась взаимосвязь этого параметра легочной вентиляции с уровнем дегенеративных форм эритроцитов ($r = -0,7$), а также появлялись новые обратные зависимости с показателем анизоцитоза ($r = -0,7$), патологических форм эритроцитов (стоматоцитов – $r = -0,5$; эхиноцитов – $r = -0,4$), агрегации эритроцитов ($r = -0,8$) и прямые корреляции с процентом неагрегированных эритроцитов ($r = +0,4$), содержанием дискоцитов ($r = +0,5$), средней длительностью жизни эритроцитов ($r = +0,5$). Изменялся вектор направленности связи респираторной функции с показателями деформируемости красных клеток крови ($r = +0,8$), интенсивностью эритропоэза ($r = +0,4$) и гемолиза ($r = -0,7$).

При обострении среднетяжелой астмы функциональные взаимосвязи параметров бронхиальной проходимости и активности лейкоцитарных дегидрогеназ: пероксидазы ($r = +0,52$), α -ГФДГ ($r = -0,5$) – сохранялись, а СДГ и активности ПОЛ – усиливались ($r = -0,7$; $r = -0,7$ соответственно). Меняла свою направленность взаимосвязь с показателем жесткости мембран (ХС/ФЛ) лимфоцитов ($r = -0,7$), что, вероятно, свидетельствовало о напряженном метаболизме мембранных липидов в условиях гипоксии, усугубляя диспропорцию мембранной цитоархитектоники в условиях повышенной текучести биомембран клеток [99]. Появлялись отрицательные корреляции с параметрами жесткости мембран нейтрофилов ($r = -0,7$) и мононуклеаров ($r = -0,5$).

У больных с тяжелой астмой появлялись положительные корреляции маркера тяжести бронхиальной обструкции и морфометрических показателей красных клеток крови (среднего диаметра эритроцитов, их среднего объема и концентрации гемоглобина в клетке ($r = +0,6$; $r = +0,5$ и $r = +0,4$ соответственно)). Можно полагать, что снижение обеспеченности эритроцитов гемоглобином в условиях нарастающего анизоцитоза ($r = -0,5$), содержания дегенеративных форм эритроцитов ($r = -0,7$) и активации гемолиза ($r = -0,8$), свидетельствует об истощении компенсаторного напряжения гемоглобинсинтетической функции костного мозга, процессах, отражающих недостаточную эффективность эритропоэза и развитие дезадаптационных реакций. При тяжелом варианте БА исчезали взаимосвязи параметров проходимости бронхов с активностью эритропоэза, что также подтверждает дезадаптивный характер изменений в системе эритрона при тяжелых формах заболевания.

При тяжелой астме корреляционный анализ показателей показал обратные взаимозависимости респираторной дисфункции, активности лейкоцитарных митохондриальных дегидрогеназ (пероксидаза – $r = +0,9$; α -ГФДГ – $r = -0,75$; СДГ – $r = -0,5$), интенсивности ПОЛ ($r = -0,9$) и фосфолипидной конфигурации мембран иммунокомпетентных клеток ($r = -0,8$).

Исследование взаимосвязей структурно-метаболических параметров эритроцитов, лейкоцитов и маркера активности аллергического воспаления (NO^{2-}) в сыворотке крови (табл. 31) выявило сходную с описанной выше тенденцию корреляционных взаимоотношений.

При обострении легкой БА выявлены положительные корреляции умеренной силы с уровнем дегенеративных форм клеток ($r = +0,4$), эхиноцитов ($r = +0,5$), показателем агрегации ($r = +0,6$) и отрицательные – с интенсивностью гемолиза ($r = -0,5$). При среднетяжелой БА характер указанных взаимосвязей сохранялся (дегенеративные клетки – $r = +0,7$; эхиноциты – $r = +0,6$; показатель агрегации – $r = +0,5$) за исключением интенсивности ($r = +0,4$) гемолиза, приобретающего обратную направленность.

Корреляционные взаимосвязи
морфофункциональных параметров эритроцитов и лейкоцитов
с маркером активности аллергического воспаления
в зависимости от периода и степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатель	Легкая БА		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА	
	Обост- рение	Ремис- сия	Обост- рение	Ремис- сия	Обост- рение	Ремис- сия
Эритроциты						
Средний диаметр эритроцитов	—	—	—	—	—	—
Средний объем эритроцитов	—	—	—	—	—	—
Показатель анизоцитоза	+0,5	—	+0,6	+0,3	+0,7	—
Дискоциты	-0,3	—	—	—	—	—
Стоматоциты	—	—	—	—	—	—
Дегенеративные клетки	+0,4	—	+0,7	+ 0,4	+0,9	+ 0,5
Эхиноциты	+0,5	—	+0,6	—	+0,5	—
ПА	+0,6	—	+0,5	—	+0,6	+ 0,3
СРА	—	—	—	—	—	—
ПНЭ	—	—	—	—	—	—
ПД	+0,3	—	-0,5	—	-0,6	—
МСН	—	—	—	—	—	—
МСНС	—	—	—	—	—	—
Суточный гемолиз	-0,5	—	+0,4	—	+0,8	+ 0,4
Суточный эритропоэз	—	—	—	—	—	—
Средняя длительность жизни эритроцитов	—	—	—	—	—	—
Лейкоциты						
Пероксидаза	—	—	-0,82	—	-0,7	—
А-ГФДГ	—	—	+0,75	—	+0,82	—
СДГ	—	—	+0,6	—	+0,74	—
Гликоген нейтрофилов	—	—	—	—	—	—
Гликоген лимфоцитов	—	—	—	—	-0,4	—
Хс/Фл нейтрофилы	—	—	+0,7	—	+0,68	—
Хс/Фл мононуклеары	—	—	—	—	+0,3	—
Хс/Фл лимфоциты	—	—	+0,4	—	+0,5	—
МДА	—	—	+0,84	—	+0,9	—

По мере утяжеления заболевания взаимовлияние активности воспаления, показателя анизоцитоза ($r = +0,7$), агрегации ($r = +0,6$) и способности к деформации ($r = -0,6$) эритроцитов сохранялось, а уровня дегенеративных форм эритроцитов ($r = +0,9$), интенсивности гемолиза ($r = +0,8$) – усиливалось.

В периоде обострения были установлены разнонаправленные взаимосвязи метаболической активности лейкоцитов и маркера активности аллергического воспаления – оксида азота.

Корреляционный анализ биохимических параметров лейкоцитов и маркера активности аллергического воспаления у больных в периоде обострения легкой астмы не выявил зависимостей нитрит-ионов ни от одной из метаболических характеристик белых клеток крови. У больных среднетяжелой и тяжелой БА возникало множество взаимосвязей NO^{2-} с активностью СДГ ($r = +0,6$ и $r = +0,74$ соответственно), α -ГФДГ ($r = +0,75$ и $r = +0,82$), пероксидазы ($r = -0,82$ и $r = -0,7$), жесткостью мембран нейтрофилов ($r = +0,7$ и $r = +0,68$), активностью ПОЛ ($r = +0,84$ и $r = +0,9$).

Снижение мембранной пластичности лимфоцитов в периоде обострения БА находилось в прямой зависимости от активности митохондриальных дегидрогеназ (рис. 40): α -ГФДГ и СДГ ($r = +0,6$ и $r = +0,5$ соответственно) и в обратной – от концентрации гликогена ($r = -0,6$).

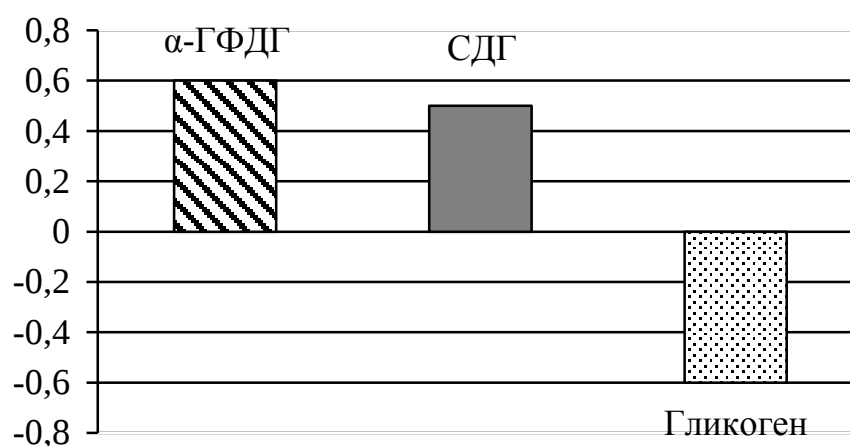


Рис. 40. Корреляционные взаимосвязи соотношения ХС/ФЛ лимфоцитов и метаболизма лейкоцитов в периоде обострения бронхиальной астмы

Исследование взаимозависимостей лейкоцитарных параметров и МЦК (табл. 32) при легкой БА выявило наличие положительных связей между коэффициентом ХС/ФЛ изучаемых клеток ($r = +0,40$), активностью СДГ ($r = +0,35$) и временем прохождения геля из полости носа в ротоглотку. Угнетение цилиарной активности происходило на фоне снижения активности пероксидазы ($r = -0,41$) и усиления ПОЛ ($r = +0,50$).

Таблица 32

Корреляционные взаимосвязи

метаболических характеристик лейкоцитов и мукоцилиарного клиренса у детей в периоде бронхиальной астмы в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
Активность СДГ	+0,35	+0,47	+0,7
Активность пероксидазы	-0,41	-0,56	-0,91
МДА	+0,50	+0,59	+0,91
ХС/ФЛ лимфоцитов	+0,40	+0,38	+0,60

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

В периоде обострения выявлены разнонаправленные связи между показателями тромбоцитарных функций, вентиляционной активностью легких и концентрацией нитритов в сыворотке.

Корреляционный анализ параметров функциональной активности тромбоцитов и бронхиальной проходимости (ОФВ1) в периоде обострения легкой

астмы (табл. 33) выявил обратные взаимосвязи респираторной функции, внутриклеточной концентрации нитратов ($r = -0,3$), серотонина ($r = -0,4$) и катехоламинов ($r = -0,5$) и положительные – с уровнем фосфолипидов мембран ($r = +0,3$) и временем агрегации ($r = +0,4$). В ремиссию легкой БА взаимосвязи изучаемых параметров исчезали. У больных среднетяжелой БА возникало большое количество взаимосвязей с внутритромбоцитарным уровнем МДА ($r = -0,4$), NO^{3-} ($r = -0,6$), серотонина ($r = -0,7$), катехоламинов ($r = -0,8$), удельным весом фосфолипидов ($r = +0,5$) и холестерина ($r = -0,4$) в мембранах, а также со временем агрегации тромбоцитов ($r = +0,8$). Наконец, при тяжелом приступе исчезали взаимосвязи с уровнем нитрат-ионов и серотонина в тромбоцитах. Сохранялись связи бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов с уровнем катехоламинов в тромбоцитах ($r = -0,89$), мембранных фосфолипидов ($r = +0,7$) и холестерина ($r = -0,6$), а также прямая взаимосвязь со временем агрегации ($r = +0,75$). Таким образом, снижение ОФВ1 сопровождалось повышением агрегирующей активности тромбоцитов, накоплением в них малонового альдегида, нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов, холестерина и уменьшением содержания общих фосфолипидов в мембранах.

Таблица 33

Корреляционные взаимосвязи

показателей функциональной активности тромбоцитов

с объемом форсированного выдоха за 1 секунду в периоде обострения

в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатель	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
МДА	–	-0,4	-0,6
NO^{3-}	-0,3	-0,6	–
Серотонин	-0,4	-0,7	–
Катехоламины	-0,5	-0,8	-0,89
Время агрегации	+0,4	+0,8	+0,75
ОФЛ мембран	+0,3	+0,5	+0,7
ХС	–	-0,4	-0,6

В периоде обострения отмечены также разнонаправленные умеренные и сильные взаимосвязи между концентрацией нитритов сыворотки и показателями тромбоцитарных функций, зависящие от тяжести патологического процесса (табл. 34). В острый период легкой БА отмечались средней силы положительные взаимосвязи уровня нитритов с параметрами жесткости мембран кровяных пластинок ($r = +0,5$), с содержанием биоаминов в изучаемых клетках ($r = +0,7$), МДА ($r = +0,5$) и NO^{3-} ($r = +0,4$). Выявленные взаимосвязи, по-видимому, свидетельствуют об участии липоперекисных процессов в регуляции аллергического воспаления, поскольку внутриклеточный уровень МДА и нитрат-ионов отражает своеобразную «нестабильность клеток», способствуя усугублению воспаления и поддерживая его персистенцию в респираторном тракте [106, 183]. Кроме того, серотонин может потенцировать формирование легочной гипертензии, являясь одним из самых мощных вазоконстрикторов в малом круге кровообращения.

Таблица 34

Корреляционные взаимосвязи
показателей функциональной активности тромбоцитов
с уровнем нитрит-ионов сыворотки крови в периоде обострения
в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатели	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
МДА	+0,5	+0,7	+0,82
NO^{3-}	+0,4	+0,8	+0,87
Серотонин	+0,7	+0,75	+0,78
Катехоламины	–	+0,4	+0,64
Время агрегации	–	-0,8	-0,91
ОФЛ мембран	-0,54	-0,7	-0,8
ХС мембран	+0,5	+0,7	+0,8

В остром периоде среднетяжелой БА функциональные взаимосвязи концентрации нитрит-ионов с параметрами тромбоцитарных функций нарастали и выявлялись в большем количестве. Так, маркер аллергического воспаления имел положительные взаимосвязи с уровнем в тромбоцитах МДА

($r = +0,7$), нитрат-ионов ($r = +0,8$), серотонина ($r = +0,75$) и катехоламинов ($r = +0,4$), холестерина мембран ($r = +0,7$) и связи обратной направленности с долей фосфолипидов в мембранах тромбоцитов ($r = -0,7$) и временем их агрегации ($r = -0,8$).

При тяжелом варианте БА зарегистрированы более выраженные корреляционные взаимосвязи изучаемого медиатора с функциональными показателями тромбоцитов: МДА ($r = +0,82$), нитрат-ионы ($r = +0,87$), серотонин ($r = +0,78$), катехоламины ($r = +0,64$), холестерин ($r = +0,8$), фосфолипиды ($r = -0,8$) и время агрегации кровяных пластинок ($r = -0,91$).

Нами зарегистрированы взаимосвязи показателей мукоцилиарного клиренса и функционального состояния кровяных пластинок (рис. 41). Замедление мукоцилиарного клиренса сопровождалось накоплением в тромбоцитах МДА ($r = +0,65$), нитрат-ионов ($r = +0,7$), серотонина ($r = +0,8$), катехоламинов ($r = +0,75$), холестерина ($r = +0,6$), ускорением агрегации ($r = -0,9$) и уменьшением содержания общих фосфолипидов ($r = -0,5$) в мембранах клеток. Причем при тяжелом варианте заболевания отмечалось наибольшее количество сильных связей между изучаемыми параметрами. Распространенная гиперагрегация тромбоцитов способствует дисциркуляторным нарушениям, выделению активных форм кислорода, БАВ, гистогематической недостаточности и дистрофии цилиарного эпителия, его гибели и нарушению МЦК.

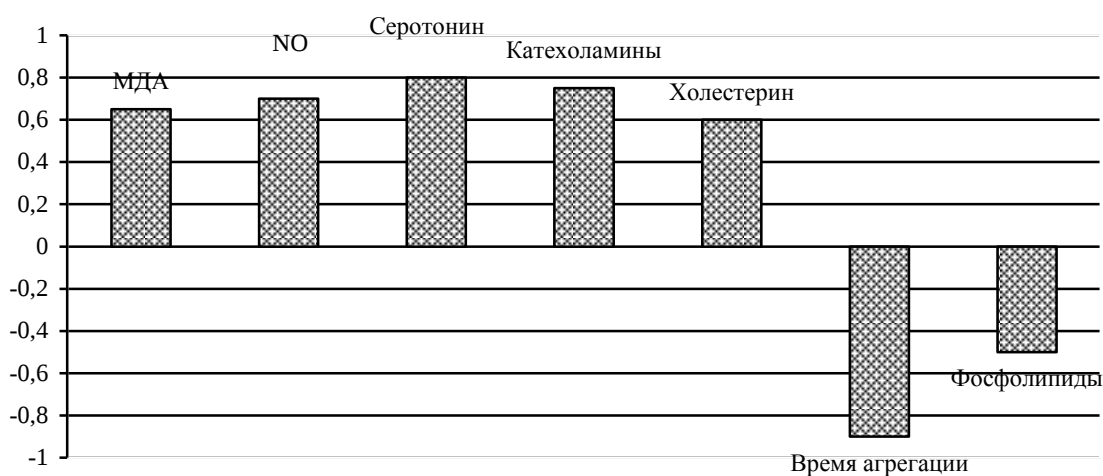


Рис. 41. Корреляционные взаимосвязи мукоцилиарного клиренса и функциональных параметров тромбоцитов

Мы полагаем, что повышение функциональных свойств тромбоцитов и их агрегационной способности влияет не только на функцию ресничек мерцательного эпителия, но и на реологические свойства слизи респираторного тракта. В периоде ремиссии нами зарегистрированы менее выраженные корреляционные взаимосвязи (табл. 35). Уменьшение силы и количества сопряженных связей между изучаемыми параметрами, вероятно, свидетельствовало о снижении активности тромбоцитов при стихании аллергического воспаления.

Таблица 35

Корреляционные взаимосвязи
показателей функциональной активности тромбоцитов
с объемом форсированного выдоха за первую секунду
и маркером аллергического воспаления в периоде ремиссии
в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Показатели	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
NO²⁻ KBB			
МДА	+0,3	+0,4	+0,6
NO ³⁻	–	+0,5	+0,7
Серотонин	+0,5	+0,5	+0,82
Катехоламины	–	+0,45	+0,5
Время агрегации тромбоцитов	–	-0,5	-0,6
ОФЛ мембран	–	-0,48	-0,4
ХС мембран	–	+0,4	+0,3
ОФВ1			
МДА	–	–	–
NO ³⁻	–	–	–
Серотонин	–	-0,3	–
Катехоламины	–	-0,4	-0,3
Время агрегации	–	+0,2	+0,4
ОФЛ мембран	–	–	–
ХС мембран	–	–	–

Таким образом, разнонаправленные связи структурно-метаболических и функциональных параметров клеток крови с показателями респираторной активности легких и уровнем маркера аллергического воспаления в периоде обострения свидетельствует о патогенетической значимости метаболической активности изучаемых клеточных популяций крови в пролонгации воспаления в бронхолегочной системе.

6.2. Системный анализ участия клеток крови и эндотелия в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при бронхиальной астме у детей

Комплексный анализ сопряженных изменений структурно-функциональных свойств клеток крови и эндотелия позволил нам сформулировать и научно обосновать их участие в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при БА у детей (рис. 42).

Выявление адаптационных изменений, связанных с развитием заболевания, определялось следующими критериями: физиологической значимостью исследуемых параметров структуры и функции клеток крови и эндотелия, статистической значимостью их количественных различий, характером и направленностью корреляционных связей исследуемых морфофункциональных характеристик, с признаками, 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.

В период обострения легкой БА компенсаторно-приспособительные реакции обеспечивались сохранением высокой функциональной способности

эритроцитов к деформации, преобладанием эритропоэтической активности кроветворения 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 при легких эпизодах респираторной дисфункции, направленного на поддержание эффективного энергообеспечения метаболических превращений в системе эритрона. Это подтверждается наличием тесных функциональных взаимосвязей эритрокинетических и респираторных показателей проходимости бронхов. По мере утяжеления воспаления происходило фазовое изменение направленности процессов эритрокинетики – увеличение интенсивности гемолиза и снижение эритропоэза при сокращении длительности жизни красных клеток крови, приобретающие дезадаптационный характер.

Анализ указанных 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 как возможной основы дезадаптационных расстройств. Вероятно, это свидетельствует о существовании пусковых триггерных механизмов, запускающих преждевременную гибель красных клеток крови в условиях персистирующего аллергического воспаления.

Снижение диаметра эритроцитов при сохранении объема клетки при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствует о развитии сферуляции и анизоцитоза эритроцитарного пула, что, по нашему мнению, отражает адаптивный характер изменений клеточной популяции, направленный на увеличение «респираторной» поверхности красных клеток крови, кислородной емкости крови, нивелирование гипоксических и циркуляторных сдвигов в организме, создавая при этом предпосылки к перенапряжению, истощению и не-

эффективности участия эритроцитарной системы в регуляции межклеточных кооперативных взаимодействий.

Повышение деформирующей способности эритроцитов при легких формах заболевания отражает реакции компенсации, которые направлены, 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 циркуляции эритроцитов с измененной морфологией, сниженными деформирующими свойствами и резистентностью, высоким агрегационным потенциалом, который значительно возрастает по мере углубления обструктивных нарушений и активности воспаления и 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 свидетельствует об ускоренной работе костномозгового кроветворения и, вероятно, указывает на сохранение напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих адекватное функционирование кислородтранспортных систем организма.

Мы полагаем, что в условиях формирования прочных эритроцитарных агрегатов происходит компенсаторный сброс крови через артериоловеноулярные шунты, обеспечивающий, с одной стороны, непрерывность кровотока в условиях патологической агрегации эритроцитов, а с другой – запустевание терминального капиллярного русла и снижение тканевой перфузии. Указанные изменения способствуют трансформации и редукции сосудистого русла, а в конечном итоге – нарушению метаболического и гемодинамического гомеостаза с последующим ремоделированием в бронхолегочной системе,

замыкающим патологический порочный круг, еще более нарушающий гематканевой обмен.

Проведенный анализ показал, что в отличие от эритроцитов лейкоцитарные клетки изменяют интенсивность метаболических реакций лишь при выраженной степени активности воспалительного процесса. Так, повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствует о высокой интенсивности гликолитического превращения глюкозы, связанного с необходимостью энергетического обеспечения обменных реакций в активированных лейкоцитах. По мере развития воспалительного процесса отмеченная направленность изменений достоверно углублялась и исчезала в период ремиссии. 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 ПОЛ и увеличением жесткости мембран лейкоцитов за счет увеличения удельного веса холестерина в клетке. Мы считаем, что участие холестерина в компенсаторно-приспособительных реакциях организма в острый период БА связано с его свойствами антиоксиданта в свободнорадикальных реакциях окисления, способностью снижать проницаемость клеточных мембран и разрушать продукты липопероксидации, накапливающиеся в клетке в результате выявленного нами снижения активности пероксидазы. На фоне прогрессирования воспаления отмечалось снижение активности этого фермента, что сопровождалось интенсификацией ПОЛ, повышением ригидности мембран, усилением чувствительности клеток к цитолитическому действию активационного апоптоза лимфоцитов [80] и генерацией слабодифференцированных лимфоцитарных клеток со сниженными функциональными возможностями,

обеспечивающими пролонгацию воспаления в респираторном тракте, уменьшая скорость воздухопотока в дыхательных путях и замыкая патологический порочный круг [80, 301].

В условиях нарастающей гипоксии и гиперпродукции нитритов напряженный метаболизм мембранных липидов усугублял их диспропорцию, способствовал усилению процессов ПОЛ и дестабилизации мембран, нарушению мембранной проницаемости, выделению биологически активных аминов и тканевым повреждениям, усугублению местного воспаления, сопровождающегося дефектами мембранорецепторного комплекса, изменением β_2 -адренергической рецепции клеток, гиперреактивностью бронхов и их обструкцией [99, 185, 228].

Снижение гликогена в лимфоцитах, на наш взгляд, относится к дезадаптационным реакциям системы энергообеспечения, поскольку интенсивное расходование этого энергетического субстрата клеток в условиях активации дегидрогеназ в каскаде трикарбоновых кислот приводит к накоплению ацетил-коэнзима А, усилению синтеза холестерина в мембране и уменьшению ее пластичности, что и зарегистрировано в периоде обострения тяжелой БА [75].

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 эффективны описанные метаболические сдвиги 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 большой долей уверенности говорить о срыве компенсаторного напряжения механизмов защиты и преобладании в указанных сдвигах признаков дезадаптации.

По мере прогрессирования воспаления усиливается взаимное влияние фосфолипидной организации мембран лейкоцитов, активации свободнорадикальных процессов и мукоцилиарного клиренса. Морфологическим исходом активации ПОЛ в патогенезе мембранных нарушений является формирование полярных перекисных каналов повышенной проницаемости, способствующих нарушению водно-ионного гомеостаза [105] в слизистой респираторного тракта, и опосредованно приводящих к замедлению МЦК через влияние на вязкость трахеобронхиального секрета [178]. Повреждение липидного бислоя мембран на фоне повышения активности процессов свободнорадикального перекисного окисления и гиперпродукции оксида азота является фактором, усугубляющим нарушение взаимоотношений мембранных компонентов, а также адаптационных способностей клеток, в том числе и цилиарных, приводя к их деструкции [21]. Снижение МЦК на фоне активации ферментов каскада синтеза АТФ свидетельствовало о напряженной, но непродуктивной работе ресничек цилиарного эпителия и формировании у больных тяжелой астмой энергодинамической недостаточности.

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, накопление их внутриклеточно способствовало перестройке структурно-функциональных параметров цитоплазматических мембран тромбоцитов, не достигающих пороговых величин, повышающих агрегационный потенциал тромбоцитов. Это позволило расценивать структурную перестройку мембран кровяных пластинок в качестве компенсаторной реакции, нивелирующей чрезмерную активацию процессов липопероксидации, направленную на предотвращение нарушения структурной целостности кровяных пластинок и их функциональной активности.

Прогрессирование воспалительного процесса сопровождалось накоплением в клетках высокотоксичных продуктов ПОЛ, перестройкой липидного окружения с преобладанием холестерина, изменением жесткости мембран тромбоцитов и накоплением в них биологических аминов, которые влекли за собой гиперагрегацию кровяных пластинок и гиперпродукцию нитритов, усугубляющих выраженность хронического аллергического воспаления, отражая дезадаптивный характер выявленных отклонений. Очевидно, избыточный уровень NO^{3-} в условиях активации ПОЛ приобретал мембранотоксическое действие, еще в большей степени дестабилизируя мембраны, в том числе лизосомальные, приводя к тканевым повреждениям, усугублению воспаления, гиперреактивности бронхов и их обструкции.

Нарушение физиологических характеристик пула тромбоцитов негативно влияло на активность мерцательного эпителия и реологические свойства секрета респираторного тракта, нарушая мукоцилиарный клиренс и очистительную функцию бронхов. Гиперактивация кровяных пластинок, по всей видимости, потенцировала нарушение гемотканевого обмена в эпителии слизистой оболочки бронхов, дистрофию клеток и нарушение дренажной функции мукоцилиарного аппарата. Также активация кровяных пластинок и генерация активных форм кислорода, биологически активных веществ способствовали альтерации эпителиальных клеток, их гибели, развитию структурных изменений ресничек и нарушению мукоцилиарного клиренса. Последнее потенцировало и пролонгировало приступ удушья.

Таким образом, факт участия тромбоцитов в самой ранней фазе при минимальной степени воспаления и высокая сопряженность изменений с активностью воспаления и респираторной дисфункцией, сохраняющаяся при стихании обострения, позволяет считать функциональную активацию тромбоцитов высокочувствительным маркером интенсивности воспаления в респираторном тракте.

Реализация иммунного воспаления при минимальной его активности сопровождалась повреждением интимы сосудов и дисфункцией в системе

эндотелийзависимого синтеза оксида азота, являющегося, с одной стороны, биологическим маркером аллергического процесса и определяющим его активность, а с другой – фактором эндотелиальной релаксации, компенсирующим вазоспазм сосудов в условиях интактного эндотелия.

Активация воспаления сопровождалась повышением вазопрессорного потенциала крови за счет гиперпродукции эндотелина-1 и поступлением в кровотоки у больных среднетяжелой астмой высоких концентраций тканевого активатора плазминогена (t-РА) и активацией плазминовой эндотелийзависимой (фибринолитической) системы.

Сопряженная с респираторными нарушениями и глубиной воспаления активация плазминовой системы отражала включение компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на предотвращение сдвигов микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности интимы сосудов и анти-тромбогенной способности эндотелия в результате снижения способности стенки сосудов к выработке антитромбина III.

Параллельно углублению воспалительных сдвигов в респираторном тракте на фоне усиливающейся альтерации интимы сосудов происходила лавинообразная активация эндотелийзависимого фактора гемостаза – ФВ, который служит индикатором повреждения эндотелия, инициируя внешний путь активации тромбина и вовлечение в патологический процесс непосредственных участников гемокоагуляционного каскада – тромбоцитов, ускоренная агрегация которых 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 уровня тканевого активатора плазминогена и его ингибитора. Снижение син-

теза противосвертывающих медиаторов, по нашему мнению, указывало на депрессию фибринолиза при нарастающей гиперкоагуляции и, по-видимому, отражало истощение компенсаторного напряжения плазминовой системы при тяжелом варианте заболевания, поскольку в условиях хронического дефицита кислорода утрачивается чувствительность эндотелия к активирующим гипоксическим стимулам, приводящим к массивному выбросу в кровоток плазминогена из интактной сосудистой стенки и повышению общего фибринолиза.

Отмеченная нами активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических нарушений в свою очередь потенцирует образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя усугублению эндотелиального дисбаланса и повышению проницаемости сосудов. При микроэмболизации сосудистого русла агрегатами тромбоцитов и высвобождении 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.

Отсутствие полной нормализации изучаемых параметров, вероятно, отражает пролонгированный характер выявленных изменений, обусловленный персистированием аллергического воспаления в респираторном тракте.

Мы полагаем, что выявленные тесные функциональные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции, маркера активности аллергического воспаления и респираторной активности свидетельствовали о том, что гипоксия в результате бронхиальной обструкции приводила к десквамации интимы сосудов, сопровождаясь экскрецией биологически активных веществ, которые параллельно с медиаторами иммунного воспаления являются триггерами активации кровяных пластинок. Они, в свою очередь, не только «запускают» фибринообразующий каскад, но и поддерживают воспалительные

реакции в легких, повышая бронхиальное сопротивление посредством продукции целого ряда бронхоконстрикторных агентов, становясь непосредственными участниками этого процесса [106].

Наряду с этим продукты гемокоагуляционных реакций являются мощными хемокинами, привлекающими в зону тромбообразования лейкоциты и макрофаги, высвобождающие протеолитические ферменты, пероксидазу, повреждающие дыхательные пути, способствуя развитию гиперреактивности и поддерживая воспаление в респираторном тракте [157].

Сохранение в периоде, свободном от приступов, признаков эндотелиальной дисфункции: усиленной десквамации интимы сосудов, высокого вазоконстрикторного потенциала крови 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 характеризовалось закономерным усилением их адгезивных свойств, рекрутированием и локальным скоплением лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в очаге воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, являющимися узловыми моментами иммунного воспаления и отражающими преобладание дезадаптационных реакций и пролонгирующих патологический процесс в респираторном тракте.

Таким образом, соблюдая вышеприведенные критерии, мы отнесли к компенсаторно-приспособительным реакциям изменения среднего диаметра эритроцита, коэффициента вариации эритроцитометрической кривой, интенсивности суточного эритропоэза, активности митохондриальных дегидрогеназ в лейкоцитах: α -глицерофосфат-, сукцинаддегидрогеназы, уровень эндотели-

ального фактора релаксации и концентрации тканевого активатора плазминогена.

К дезадаптационным изменениям клеток крови и эндотелия в процессе развития БА у детей можно отнести увеличение удельного веса эритроцитов с измененной архитектоникой, дегенеративных форм красных клеток крови, показателя агрегации и гемолиза красных кровяных телец, снижение средней концентрации и содержания гемоглобина, средней продолжительности жизни эритроцитов, снижение активности пероксидазы лейкоцитов и накопление МДА, повышение жесткости мембран лейкоцитов и тромбоцитов, накопление биоаминов в тромбоцитах, повышение агрегационной активности кровяных пластинок, усиление десквамации эндотелия, высокие титры эндотелина-1, ФВ, ингибитора активатора плазминогена и снижение в сыворотке крови антитромбина III.

Итак, развитие БА сопровождалось выраженными изменениями структурно-функциональных свойств клеток крови и эндотелия, характера и направленности их взаимосвязей, отражающими патогенетические изменения внутренней среды организма. Среди них существенное место занимают реакции компенсаторно-приспособительного и дезадаптационного характера. Выявление этих изменений имеет особую значимость при разработке подходов к терапевтической коррекции, преимущественно у детей с легкими формами заболевания, с целью предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения контроля его течения.

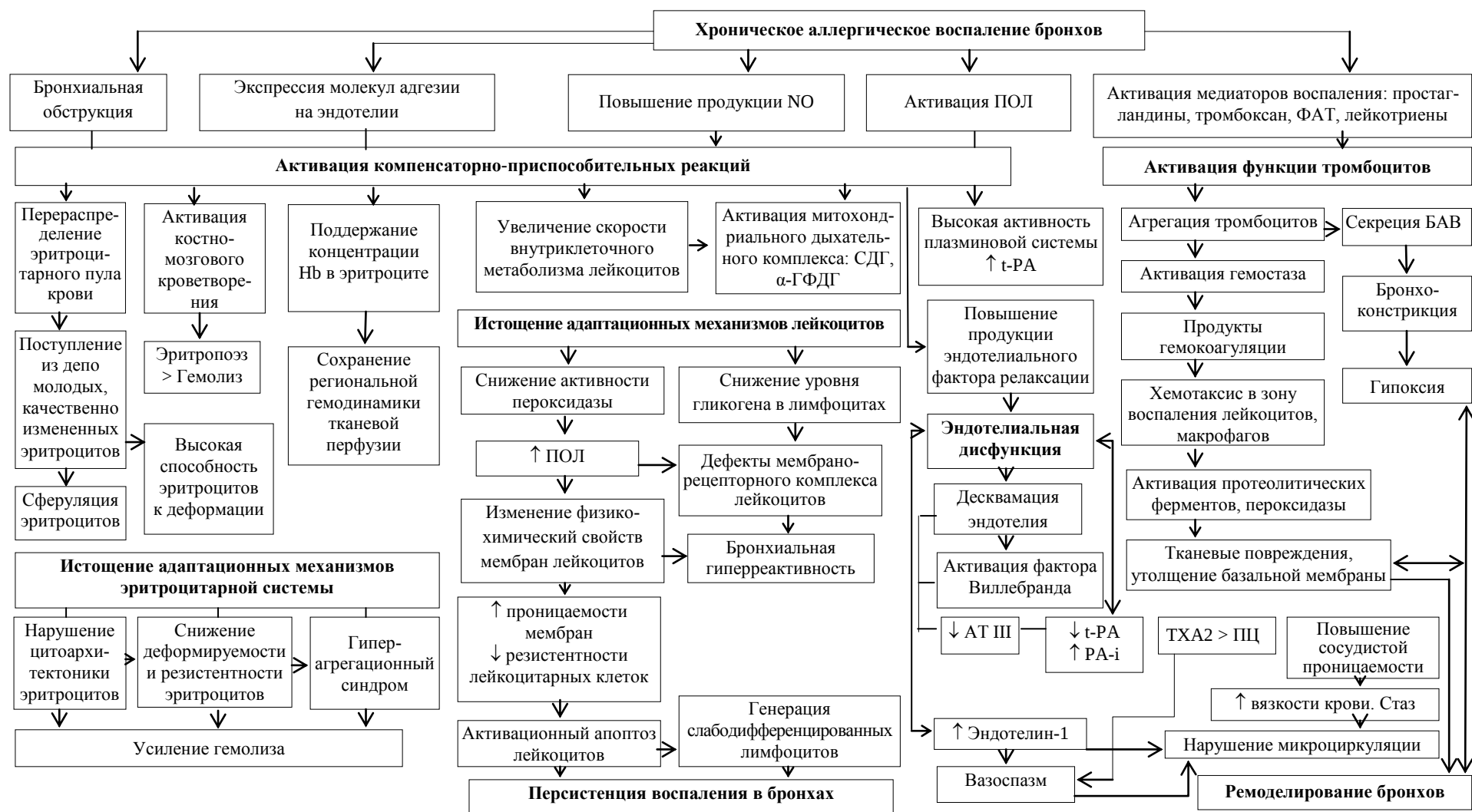


Рис. 42. Патогенетические механизмы участия клеток крови и эндотелия в персистировании аллергического воспаления и респираторной дисфункции у детей с бронхиальной астмой

Глава 7. СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

7.1. Диагностическая и информативная значимость структурно-метаболических показателей клеток крови и эндотелия в диагностике периода, степени тяжести бронхиальной астмы

Актуальным вопросом детской пульмонологии является раннее выявление и определение тяжести БА у детей для своевременной коррекции отклонений с целью достижения эффективного контроля над симптомами заболевания.

Традиционная оценка тяжести БА («Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012) сочетает анализ выраженности (частоты и интенсивности) клинических симптомов (в том числе ночных), функциональных параметров: ОФВ₁, ПСВ, суточной вариабельности ПСВ, переносимость физической нагрузки, характеристики периода ремиссии, а также частоту и эффективность применения бронхолитиков короткого действия [27].

Учитывая высокую частоту БА среди детского населения, торпидное течение заболевания, возникает необходимость поиска дополнительных методов, позволяющих повысить эффективность диагностики, в том числе тяжелого варианта, что даст возможность предотвратить формирование необратимых изменений в бронхолегочной системе и улучшить прогноз у данных больных.

В связи с этим зарегистрированные нами морфофункциональные изменения параметров клеток крови и эндотелия играют важную роль в определении диагностической значимости каждого из структурных, функциональных и метаболических показателей при развитии БА.

Применение метода последовательного анализа Вальда [50, 194] позволило рассчитать информационную значимость исследуемых морфофункциональных параметров клеток крови и активности эндотелиальной выстилки сосудов в каждом периоде заболевания в зависимости от степени тяжести, а также разработать формализованные диагностические таблицы.

Диагностический балл (пат) рассчитывали по формуле:

$$П = 5 \lg \frac{P_1}{P_2}, \quad (5)$$

где P_1 – вероятность наличия признака в первом диапазоне;

P_2 – вероятность наличия признака во втором диапазоне.

Информативность градации признака (r) определялась по формуле:

$$r = 0,5 (P_2 - P_1) \times П, \quad (6)$$

где $П$ – диагностический балл (пат),

$0,5 (P_2 - P_1)$ – расхождение распределений градации признака у детей исследуемых групп.

Информативность признака (R) определялась суммированием информативностей его градаций.

В таблице 36 представлены наиболее информативные показатели для верификации периодов БА.

В период обострения в сравнении с периодом ремиссии наибольшую значимость имели следующие биохимические показатели: параметры жесткости мембран, уровень биоаминов и нитрат-ионов в кровяных пластинках, интенсивность эритрокинетических преобразований, концентрация некоторых показателей ПОЛ, уровень маркеров эндотелиальной дисфункции.

Информативная ценность морфофункциональных показателей
клеток крови, эндотелия и ФВД
для верификации периода бронхиальной астмы

№	Лабораторные и функциональные показатели	Информативная ценность (R)
1.	Процентное содержание холестерина в мембранах тромбоцитов	5,5
2.	Процентное содержание фосфолипидов в мембранах тромбоцитов	5,4
3.	Концентрация NO^{3-} в тромбоцитах	3,6
4.	Интенсивность суточного эритропоэза	3,42
5.	Средняя продолжительность жизни эритроцитов	2,91
6.	Концентрация тканевого активатора плазминогена в сыворотке крови	2,9
7.	Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови	2,8
8.	Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови	2,38
9.	Уровень серотонина в тромбоцитах	1,9
10.	Уровень малонового диальдегида в тромбоцитах	1,82
11.	Концентрация NO^{2-} в сыворотке крови	1,8
12.	Активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах	1,4
13.	Активность ФВ	1,25
14.	ПСВ	0,83
15.	Соотношение ХС/ФЛ нейтрофилов	0,8
16.	Мукоцилиарный клиренс	0,71
17.	Соотношение ХС/ФЛ мононуклеаров	0,7
18.	Содержание гликогена в нейтрофилах	0,6
19.	Концентрация ингибитора активатора плазминогена в сыворотке крови	0,56
20.	ОФВ-1	0,55
21.	Уровень катехоламинов в тромбоцитах	0,54
22.	Активность пероксидазы в лейкоцитах	0,53
23.	Соотношение ХС/ФЛ лимфоцитов	0,45
24.	Активность сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах	0,4
25.	Интенсивность суточного гемолиза	0,3

Для суждения об острой фазе БА наибольшую информативность имели: процентное содержание холестерина и фосфолипидов в мембранах тромбоцитов, концентрация NO^{3-} в тромбоцитах, интенсивность суточного эритропоэза, средняя продолжительность жизни эритроцитов, концентрация тканевого активатора плазминогена, эндотелина-1 и циркулирующих эндотелиоцитов и нитрит-ионов в сыворотке крови, уровень серотонина и малонового диальдегида в тромбоцитах, пиковая скорость выдоха, активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах и ФВ.

С целью верификации периода БА необходимо осуществить последовательное суммирование диагностических баллов (патов) в соответствии с полученными с грациями признаков, до достижения порога принятия решения (± 17). Рассчитанная по таблице 37 сумма патов, равная (или менее) -17 дает основание диагностировать у ребенка обострение заболевания. При сумме патов +17 и более можно судить о ремиссии БА. В случае если при вычислении диагностические пороги не достигнуты, то для принятия решения с вероятностью ошибки не более 2% недостаточно полученной информации [50].

Таблица 37

Дополнительные критерии для диагностики периодов
бронхиальной астмы у детей

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
<i>Липидный спектр мембран тромбоцитов</i>		
ОФЛ, %	<25,42	+4
	25,42–29,30	0
	>29,30	-3
Холестерин, %	<63,57	-3
	63,57–73,57	0
	>73,57	+1
<i>Концентрация NO^{3-} в тромбоцитах</i>		
NO^{3-} , ммоль/л	<0,53	-2
	0,53–0,8	-1
	>0,8	+4

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
<i>Эритрокинетическая активность эритроцитов</i>		
Суточный гемолиз, эр./мм ³ в сут	<150 000	+2
	>150 000	-1
Суточный эритропоз, эр./мм ³ в сут	<120000	-4
	120 000–160 000	-3
	>150 000	+6
Средняя длительность жизни эритроцитов, сут	<80	-3
	>80	+5
<i>Показатели плазминовой системы</i>		
t-PA, нг/мл	<5	-4
	5–10	-2
	>15	+6
PAI, Ед./мл	<9	-1
	>9	+2
<i>Эндотелийзависимые вазоактивные вещества</i>		
Эндотелин-1, фм	<1,25	+5
	>1,25	-3
NO ²⁻ в крови, ммоль/мл	<0,060	-6
	0,060–0,070	0
	>0,070	+6
<i>Циркулирующие эндотелиоциты</i>		
ЦЭ, ×10 ⁴ /л	<8,3	+4
	>8,3	-4
<i>Содержание биоаминов в тромбоцитах</i>		
Серотонин, усл. ед.	<2,45	0
	2,45–3,05	0
	>3,05	+2
Катехоламины, усл. ед.	<1,6	-1
	1,6–2,49	0
	>2,49	+1
<i>Показатели перекисного окисления липидов в тромбоцитах</i>		
Малоновый диальдегид в тромбоцитах, нмоль/л	<1,83	+1
	1,83–2,7	-1
	>27	+2

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
<i>Метаболическая активность лейкоцитов</i>		
Пероксидаза, усл. ед.	<0,13	+5
	0,13–0,33	0
	>0,33	-3
α -ГФДГ, усл. ед.	<0,13	-5
	0,13–0,2	0
	>0,2	+3
СДГ, усл. ед.	<0,13	-2
	0,13–0,21	+1
	>0,21	-1
Гликоген лимфоцитов, усл. ед.	<0,1	+5
	0,1–0,2	-1
	>0,2	-5
<i>Активность фактора Виллебранда</i>		
Активность ФВ, %	<150	+3
	>150	-2
<i>Функция внешнего дыхания</i>		
ОФВ1, %	<60	-4
	60–80	+1
	>80	+2
ПСВ, %	<60	-4
	60–80	+1
	>80	+2
<i>Соотношение фосфолипидов и холестерина в мембранах лейкоцитов</i>		
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	<1,0	+4
	1,0–1,9	+2
	2,0–2,9	-1
	>2,9	-6
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	<1,0	+5
	1,0–1,9	0
	2,0–2,9	-1
	>2,9	-5

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	<1,0	+3
	1,0–1,9	+1
	2,0–2,9	-1
	>2,9	-5
<i>Мукоцилиарный клиренс</i>		
МЦК, мин	<14	-4
	14–20	-1
	21–25	+2
	>25	+7
<i>Агрегационная активность тромбоцитов</i>		
Время агрегации тромбоцитов, с	<3,0	+2
	3,0–5,0	+2
	>5,0	-2

Анализ диагностической эффективности представленной оценочной таблицы показал, что ошибочные результаты получены в 2% случаев, неопределенные результаты – в 6% случаев. У остальных получены верные результаты с высокой достоверностью.

Подобным образом мы рассчитывали информативную ценность изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести БА в период обострения (табл. 38, 40), на основании чего были выделены дополнительные критерии диагностики тяжести заболевания (табл. 39, 41). Для верификации легкой БА наибольшей диагностической ценностью обладали (табл. 38): количество циркулирующих эндотелиоцитов, жесткость мембран тромбоцитов, интенсивность суточного гемолиза, уровень дегенеративных форм эритроцитов, значение мукоцилиарного клиренса, уровень серотонина в кровяных пластинках.

Информативная ценность морфофункциональных показателей
клеток крови, эндотелия
для верификации легкой бронхиальной астмы

№	Лабораторные и функциональные показатели	Информативная ценность (R)
1.	Количество циркулирующих эндотелиоцитов	3,2
2.	Процентное содержание холестерина в мембранах тромбоцитов	2,45
3.	Интенсивность суточного гемолиза	2,40
4.	Наличие дегенеративных форм эритроцитов	2,10
5.	Процентное содержание фосфолипидов в мембранах тромбоцитов	2,00
6.	Мукоцилиарный клиренс	1,68
7.	Уровень серотонина в тромбоцитах	1,60
8.	Показатель анизоцитоза эритроцитов	1,00
9.	Интенсивность суточного эритропоэза	0,88

При обострении среднетяжелой и тяжелой астмы (табл. 40) к вышеуказанным показателям присоединялись уровень МДА, нитрат-ионов и катехоламинов в тромбоцитах, их агрегационная активность, параметры эндотелиальной дисфункции и дегидрогеназной активности лейкоцитов, показатели бронхиальной проходимости.

По мере прогрессирования заболевания (табл. 40, 41) не только возрастает количество структурно-метаболических параметров клеток крови и эндотелия, но и изменяется их диагностическая ценность, что отражает необходимость дифференцированного подхода в верификации степени тяжести БА.

Для заключения о легкой БА в качестве диагностического порога информативности применялся $10 \times \lg 0,95/0,05 = +13$.

Сумма диагностических баллов (патов), равная или более +13 (табл. 39), дает основание верифицировать легкую БА.

Дополнительные критерии верификации
бронхиальной астмы легкой степени тяжести

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
<i>Циркулирующие эндотелиоциты</i>		
ЦЭ, $\times 10^4/\text{л}$	<6,3	+4
	>6,3	-4
<i>Липидный спектр мембран тромбоцитов</i>		
ОФЛ, %	<28,5	+5
	28,5–35,6	+1
	>35,6	-1
Холестерин, %	<50,7	-4
	>50,7	+4
<i>Эритрокинетическая активность эритроцитов</i>		
Суточный гемолиз, эр./мм ³ в сут	<120 240	+5
	120 240–150 200	0
	>150 200	-4
Суточный эритропоэз, эр./мм ³ в сут	<130 000	+2
	130 000–150 000	+1
	>150 000	-3
<i>Морфометрические параметры эритроцитов</i>		
RDW, %	<13,05	-3
	13,05–15,10	0
	>15,10	+3
Наличие дегенеративных форм эритроцитов	<3,0	-4
	>3,0	+3
<i>Мукоцилиарный клиренс</i>		
МЦК, мин	<16	+3
	>16	-5
<i>Содержание биоаминов в тромбоцитах</i>		
Серотонин, усл. ед.	<1,02	+5
	1,02–2,51	+1
	>2,51	0

Информативная значимость
морфофункциональных показателей клеток крови, эндотелия и ФВД
для диагностики среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы

№	Лабораторные и функциональные показатели	Информативная ценность (R)
1.	Время агрегации тромбоцитов	5,6
2.	Процентное содержание фосфолипидов в мембранах тромбоцитов	5,4
3.	Концентрация NO ³⁻ в тромбоцитах	3,4
4.	Концентрация ингибитора активатора плазминогена в сыворотке крови	3,2
5.	Мукоцилиарный клиренс	2,64
6.	Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови	2,6
7.	Уровень серотонина в тромбоцитах	2,5
8.	Концентрация тканевого активатора плазминогена в сыворотке крови	2,3
9.	Содержание гликогена в нейтрофилах	2,1
10.	ОФВ1	2,00
11.	ПСВ	1,9
12.	Уровень МДА в тромбоцитах	1,8
13.	Интенсивность суточного эритропоза	1,6
14.	Соотношение ХС/ФЛ лимфоцитов	1,1
15.	Количество циркулирующих эндотелиоцитов	1,04
16.	Активность пероксидазы	0,7
17.	Уровень катехоламинов в тромбоцитах	0,6
18.	Соотношение ХС/ФЛ нейтрофилов	0,5
19.	Активность сукцинатдегидрогеназы	0,4

Дополнительные критерии для диагностики
среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
<i>Агрегационная активность тромбоцитов</i>		
Время агрегации тромбоцитов, с	<2,5	-4
	2,5–3,2	+2
	>3,2	+3
<i>Липидный состав мембран тромбоцитов</i>		
Общие фосфолипиды, %	<23,72	+4
	23,72–27,60	0
	>27,6	-3
<i>Концентрация NO³⁻ в тромбоцитах</i>		
NO ³⁻ , ммоль/л	<0,55	+2
	0,55–0,9	-1
	>0,9	-4
<i>Показатели плазминовой системы</i>		
t-PA, нг/мл	<2,54	-3
	2,54–4,32	+3
	>4,32	+4
PAI, Ед./мл	<1,45	+3
	10,45–25,62	0
	>25,62	-6
<i>Мукоцилиарный клиренс</i>		
Мукоцилиарный клиренс, мин	<16	+1
	16–28	0
	>28	-3
<i>Эндотелийзависимые вазоактивные вещества</i>		
Эндотелин-1, фм	<1,10	+5
	1,10–1,32	0
	>1,32	-4
<i>Содержание биоаминов в тромбоцитах</i>		
Серотонин, усл. ед.	<3,01	+1
	3,01–3,54	0
	>3,54	-2

Лабораторный и функциональный критерий	Градация признака	Диагностический балл
Катехоламины, усл. ед.	<1,84	+1
	1,84–3,15	0
	>3,15	-1
<i>Метаболическая активность лейкоцитов</i>		
Пероксидаза, усл. ед.	<0,118	-1
	0,118–0,250	+1
	>0,250	+3
СДГ, усл. ед.	<0,12	-2
	0,12–0,22	0
	>0,22	+2
Гликоген нейтрофилов, усл. ед.	<0,15	-2
	0,15–0,24	-1
	>0,24	+5
<i>Функция внешнего дыхания</i>		
ОФВ1, %	<60	-3
	60-80	0
	>80	+2
<i>Показатели перекисного окисления липидов в тромбоцитах</i>		
Малоновый диальдегид в тромбоцитах, нмоль/л	<2,15	+1
	2,15–3,24	-1
	>3,24	-2
<i>Эритрокинетическая активность эритроцитов</i>		
Суточный эритропоз, эр./мм ³ в сут	<80 000	-3
	80 000–120 000	-1
	>120 000	+4
<i>Соотношение фосфолипидов и холестерина в мембранах лейкоцитов</i>		
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	<1,6	+2
	1,6–2,5	0
	>2,5	-3
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	<1,1	+2
	1,1–2,4	0
	>2,4	-2
<i>Циркулирующие эндотелиоциты</i>		
ЦЭ, ×10 ⁴ /л	<10,5	+1
	>10,5	-1

Алгоритм действия с формализованной таблицей для верификации среднетяжелой и тяжелой БА (см. табл. 41) аналогичен описанной выше технологии. Пороговое значение для диагностики среднетяжелой БА составляет +13 и более; для суждения о тяжелом варианте заболевания порог составляет -13 и менее баллов.

Указанные информационные формализованные таблицы с высокой достоверностью (до 95%) позволяют верифицировать у детей с БА период и степень тяжести заболевания и могут использоваться в учреждениях здравоохранения лечебно-профилактического профиля.

7.2. Сравнительная эффективность различных терапевтических комплексов в коррекции нарушений морфофункциональных свойств клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме

В ходе проведенного нами исследования у детей с БА выявлены нарушения функциональной активности клеток крови, в частности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, структуры и функции их мембран, увеличение концентрации метаболитов оксида азота в различных средах, эндотелиальная дисфункция, определяющие характер течения и прогноз заболевания.

Современная концепция патогенеза БА и стратегия лечения этого заболевания определяет необходимость проведения базисной противовоспалительной терапии, объем которой зависит от тяжести и уровня контроля БА. Одной из задач базисной терапии, в частности кортикостероидной, является достижение контроля заболевания, предупреждение развития необратимой структурной перестройки и ремоделирования бронхов, нарушений вентиляции и перфузии в респираторном тракте.

Сохранение в период обострения нарушений метаболических свойств лейкоцитов, изменений жесткости их мембран, нарушений морфофункционального профиля тромбоцитов, влияющих на эндотелиальную систему, реологические свойства крови и гемостаз, послужили основанием к дополнению стандартной базисной терапии астмы средствами патогенетически обоснованной коррекции. При этом мы учитывали, что схемы пролонгированного лечения, как правило, не предполагают применения средств, корригирующих указанные сосудисто-клеточные диссоциации.

В связи с этим нами проведено исследование эффективности влияния схем патогенетически направленной терапии на структурно-функциональные параметры клеток крови, эндотелия и респираторную функцию легких.

Сравнение эффективности различных схем лечения осуществлялось с соблюдением правил однородности сравниваемых больных по изучаемым признакам.

Дети были распределены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и диагнозу. В исследование включено 40 детей от 12 до 14 лет в приступной периоде, страдающих БА средней тяжести.

Пациенты первой группы (13 человек) в качестве базисной терапии получали ингаляционный кортикостероид будесонид в средних дозах (400 мкг в сутки) (стандартная терапия).

Во вторую группу вошли 12 детей, принимавших комбинированный препарат (Симбикорт), содержащий ингаляционный кортикостероид – будесонид и пролонгированный β_2 -агонист – формотерол в фиксированной комбинации (комбинированная терапия).

Третья группа представлена 15 пациентами, у которых наряду с базисной терапией будесонидом в средних дозах (400 мкг в сутки) назначалась лазеротерапия. Низкоинтенсивному лазерному излучению (НИЛИ) в импульсном режиме с частотой 600 Гц подвергали над- и подключичные области (по 30 с), межлопаточное пространство (по 30 с) и латеральные зоны легких

(по 2 мин) [39]. Суммарная длительность сеанса – 10 минут. Курс лечения составил 10 процедур.

Выбор этого метода продиктован его противовоспалительным действием, а также влиянием на микроциркуляторные реакции [33, 41]. Лазеротерапия оптимизирует функциональную активность и морфологический статус не только клеток, но и их субклеточных структур [145, 168, 211, 325]. Показано, что НИЛИ обладает бронхорасширяющим и десенсибилизирующим действием, нормализует легочный кровоток и ферментный статус лимфоцитов. НИЛИ корректирует процессы ПОЛ в направлении уменьшения образования конечных продуктов окисления и активации антиоксидантной защиты [72, 158] и реактивации антиокислительных ферментов, обратимо ингибированных в очаге [72]. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о способности НИЛИ улучшать микроциркуляцию, реологические свойства крови в локальных и системных сосудистых бассейнах, нивелировать гиперпродукцию оксида азота [158].

Выявлена способность НИЛИ изменять микровязкость и проницаемость мембран клеток, снижать вязкость крови, агрегационную активность эритроцитов и тромбоцитов [198], повышать деформируемость эритроцитов и уменьшать количество патологических форм красных клеток крови [61, 173]. Действие НИЛИ нормализует гемостазиологические процессы, приводит к повышению уровня антитромбина III, гепарина, уменьшению скорости образования тромбина, нитей фибрина, снижению протромбинового индекса и увеличению времени свертывания крови [39]. НИЛИ способствует нормализации соотношения холестерина/фосфолипиды в мембранах лимфоцитов, улучшает работу мембрано-рецепторного комплекса и метаболическую активность клеток [197, 333].

Клиническое обследование пациентов проводили ежедневно, определяя клинический индекс (КИ). Лабораторно-функциональное исследование осуществляли до начала лечения, спустя две, три и четыре недели.

Анализ темпов купирования основных симптомов заболевания показал, что обострение быстрее ликвидировалось у детей второй и третьей групп (табл. 42, 43), у которых на 4-й день отмечалось более значительное (на 30%) снижение КИ, чем у пациентов первой группы.

Таблица 42

Динамика клинического индекса при разных видах терапии у больных БА

День обследования	КИ, баллы		
	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
1-й	15,8 ± 0,2	16,1 ± 0,5	16,0 ± 0,4
2-й	14,1 ± 0,4	10,7 ± 0,7	11,8 ± 0,2
4-й	10,5 ± 0,3	6,4 ± 0,6	7,2 ± 0,3
7-й	5,1 ± 0,6	4,0 ± 0,4	4,8 ± 0,2
14-й	3,8 ± 0,5	2,1 ± 0,1	2,9 ± 0,3
21-й	3,1 ± 0,2	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0
28-й	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0

Таблица 43

Динамика симптомов заболевания при разных видах терапии у больных БА

Параметр	Длительность сохранения симптомов, дни		
	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
Кашель	8,9 ± 0,5	5,0 ± 0,2	4,9 ± 0,9
Жесткое дыхание	7,8 ± 0,4	5,9 ± 0,5	5,7 ± 0,6
Хрипы	6,5 ± 0,8	3,5 ± 0,9	3,5 ± 1,0

Примечание: 1 группа – ингаляционный кортикостероид (400 мкг/сут); 2 группа – комбинированная терапия (Симбикорт); 3 группа – ингаляционный кортикостероид + лазеротерапия.

К 7-му дню признаки обострения в большей степени уменьшались также у детей второй и третьей групп по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию. На 14-й день лечения КИ у детей на фоне комбинированного лечения (ИКС + β_2 -агонист пролонгированного действия в фиксированной комбинации) соответствовал $2,1 \pm 0,1$ балла, что свидетельствовало об отсутствии клинических проявлений обострения.

Полное исчезновение симптомов обострения у пациентов наблюдалось к 21-му дню лечения с применением лазеротерапии (третья группа), а у детей, получавших стандартную терапию ингаляционным кортикостероидом (первая группа), только к 28-му дню.

Период сохранения симптомов обострения у детей на фоне комбинированной терапии (вторая группа) и в условиях лазерного воздействия (третья группа) был короче по сравнению с таковым у пациентов первой группы. Длительность кашля, сухих хрипов и жесткого дыхания у детей второй и третьей групп была на 3–5 дней короче в сравнении с первой группой.

Одновременно с улучшением клинической симптоматики происходило восстановление респираторной функции легких. Наиболее благоприятное влияние на респираторные и дренажные показатели легких оказала комбинированная терапия (вторая группа). Спустя 2 недели от начала терапии показатели ФВД были значительно выше, чем у пациентов первой группы. Показатель суточной вариабельности ПСВ снизился с $20,5 \pm 3,55$ до $4,9 \pm 2,06\%$; ФЖЕЛ – с $69,3 \pm 1,6$ до $87,6 \pm 4,6\%$; ПСВ – с $76,8 \pm 3,2$ до $94,3 \pm 3,2\%$ и мукоцилиарного клиренса – с $24,3 \pm 1,2$ до $11,3 \pm 0,4$ мин. Синергидный эффект формотерола и будесонида максимально проявлялся в улучшении показателей вентиляции и мукоцилиарного клиренса. Восстановление МЦК обусловлено благоприятным действием формотерола на работу клеток мерцательного эпителия воздухоносных путей.

Следует отметить, что через 3 недели терапии у пациентов первой и третьей групп также происходило улучшение показателей функции внешнего дыхания, однако в третьей группе на фоне лазерной терапии показатели бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов были достоверно

выше, чем в первой. Мы считаем, данный факт связан с влиянием лазеротерапии на бронхиальную проходимость, оказывая непосредственное бронхорасширяющее и десенсибилизирующее действие, которое нормализует процессы ПОЛ и ферментативную активность лимфоцитов, повышая чувствительность рецепторов к глюкокортикостероидам и уменьшая выраженность аллергического воспаления в респираторном тракте, что позволяет добиться более значительного клинико-функционального эффекта [26, 27].

Клинико-функциональное улучшение сопровождалось положительной динамикой и структурно-метаболических свойств клеток крови и эндотелия. Позитивные тенденции морфометрических эритроцитарных показателей отмечены нами у пациентов всех групп (табл. 44).

Таблица 44

Морфофункциональные параметры эритроцитов
в зависимости от вида терапии

Показатель	Здоровые (n = 25)	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
ПД, у. е.	$0,15 \pm 0,001$	$0,13 \pm 0,003^*$	$0,14 \pm 0,004^*$	$0,16 \pm 0,001$
Коэффициент вариации эритроцитометрической кривой (RDW), %	$13,3 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,4^*$	$15,8 \pm 0,3^*$	$11,5 \pm 0,5^{**} ***$
ПА, у. е.	$1,24 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,03$	$1,28 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,02^{**} ***$
Эхиноциты, %	$2,2 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,3^*$	$4,2 \pm 0,9^{**} **$	$3,0 \pm 0,5$
Дегенеративные клетки, %	$2,5 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 0,2^*$	$3,4 \pm 0,5^{***}$
Дискоциты с выростом, %	$3,2 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 0,3^*$	$3,1 \pm 0,4^{**} ***$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) показателей:

* – с контролем; ** – с 1 группой; *** – со 2 группой.

Однако наибольшее ($p < 0,05$) увеличение показателя деформируемости эритроцитов ($0,16 \pm 0,001$ усл. ед.) и уменьшение анизоцитоза (RDW – $11,5 \pm 0,5\%$) отмечено у детей на фоне лазеротерапии. При этом показатель

деформируемости эритроцитов восстанавливался уже на 7-й день лечения. Нормализация содержания морфологически измененных клеток зарегистрирована нами лишь у детей третьей группы через 4 недели наблюдения. Показатель агрегации эритроцитов у наблюдаемых первой и второй групп был на 16,1% выше, чем у пациентов третьей группы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из видов традиционной терапии (первая и вторая группы), не приводили к полному восстановлению морфофункционального статуса красных клеток крови.

Положительное влияние лазерного излучения на микрореологические характеристики крови обусловлено способностью НИЛИ снижать содержание измененных форм эритроцитов в циркуляции, агрегационную активность клеток, улучшать их деформируемость, микровязкость и проницаемость мембран за счет интенсификации внутриклеточного синтеза макроэргов, изменения процессов электродинамического равновесия эритроцитов в результате создания одноименных отрицательных электрических зарядов карбоксильных групп сиаловой кислоты, входящих в состав мембранных гликопротеидов.

Наряду с упорядочением свойств эритроцитов, позитивные изменения отмечались и со стороны лейкоцитов (табл. 45).

Таблица 45

Метаболические свойства лейкоцитов

у больных бронхиальной астмой в зависимости от вида лечения

Показатель	Здоровые (n = 25)	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
Пероксидаза, усл.ед.	0,369 ± 0,022	0,291 ± 0,001*	0,340 ± 0,010**	0,352 ± 0,034
α-ГФД, усл. ед.	0,12 ± 0,008	0,159 ± 0,006*	0,131 ± 0,006 **	0,151 ± 0,004*
СДГ, усл. ед.	0,104 ± 0,006	0,165 ± 0,009*	0,121 ± 0,004**	0,130 ± 0,010*
Хс/Фл лимфоцитов, усл. ед.	1,08 ± 0,098	1,31 ± 0,070*	1,259 ± 0,054*	1,325 ± 0,029*

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) показателей: * – групп больных и контроля; ** – с 1 группой.

Тенденция к нормализации исследуемых показателей отмечалась во всех исследуемых группах, однако наиболее достоверные изменения были получены у детей, получавших комбинированную терапию ИКС и β_2 -агонистом длительного действия. У всех наблюдаемых детей отмечалось повышение активности пероксидазы и снижение α -ГФДГ и СДГ. Однако сохранялись изменения в липидном матриксе мембран клеток, соотношение ХС/ФЛ продолжало оставаться достоверно высоким. Мы полагаем, что отсутствие нормализации липидного строения иммунокомпетентных клеток может быть обусловлено первичной недостаточностью этой системы, модифицирующей функциональную активность мембранных рецепторов и нарушающей проницаемость клеточных стенок, способствуя дегрануляции клеток, увеличению образования липидных медиаторов, поддерживающих воспалительные реакции в респираторном тракте.

Таким образом, наилучший эффект на функциональное состояние лейкоцитов оказывает сочетанное применение ИКС и β_2 -агониста длительного действия, обладающих синергизмом. Известно, что глюкокортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов в бронхах, а β_2 -агонисты длительного действия через механизм фосфорилирования стимулируют неактивные глюкокортикостероидные рецепторы, повышая их чувствительность к стероидам [26, 27]. Кроме этого, сочетание двух препаратов в одном ингаляторе значительно облегчает их прием и исключает возможность изолированной отмены ИКС, повышая комплаенс пациента и врача.

Положительные тенденции отмечены и со стороны морфофункциональной состояния тромбоцитов (табл. 46).

Наиболее значимое снижение интенсивности ПОЛ в кровяных пластинках зарегистрировано в группе детей, получавших лазеротерапию: уровень малонового диальдегида ($1,65 \pm 0,03$ нмоль/л) и нитрат-ионов ($0,37 \pm 0,06$ ммоль/мл) к 3-й неделе достигали уровня контрольных значений в отличие от таковых у пациентов 1-й и 2-й групп. На наш взгляд, полученные результаты, обусловлены способностью НИЛИ восстанавливать окислительный гомеостаз,

уменьшая образование конечных продуктов окисления липидов за счет активации антиоксидантной тиосульфидной системы и снижения пула свободных жирных кислот, в частности арахидоновой кислоты [105], которая, окисляясь под воздействием липоксигеназы и циклооксигеназы, обеспечивает генерацию биологически активных молекул – медиаторов воспаления. Кроме этого, арахидоновая кислота, будучи чрезвычайно активным соединением, сама является активатором фосфокиназы C, которая, активируя фосфолипазу A₂ путем фосфорилирования, высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов тромбоцитов [105].

Таблица 46

Морфофункциональные параметры тромбоцитов
в зависимости от вида лечения

Параметр	Здоровые (n = 25)	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
МДА, нмоль/мл	1,5 ± 0,03	1,7 ± 0,02*	1,72 ± 0,04*	1,65 ± 0,03
NO ³⁻ , мкмоль/л	0,38 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,51 ± 0,04*	0,37 ± 0,06 ***
ОФЛ, %	45,52 ± 1,1	28,3 ± 0,8*	32,4 ± 1,3* **	40,1 ± 3,2*** ****
ХС, %	54,48 ± 1,1	62,3 ± 1,1*	60,1 ± 1,9*	56,6 ± 1,7
Время агрегации, с	8,4 ± 0,08	5,1 ± 0,47*	7,4 ± 0,32* **	8,2 ± 0,16*** ****

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) показателей:

* – групп больных и контроля; ** – с 1-й группой; *** – со 2-й группой.

Снижение липопероксидации клеточных мембран тромбоцитов благоприятно отражалось на их фосфолипидной организации. Содержание ОФЛ в тромбоцитах пациентов 3-й группы достигало контрольных значений ($40,1 \pm 3,2\%$) в сравнении с таковыми в 1-й и 2-й группах ($28,3 \pm 0,8$ и $32,4 \pm 1,3\%$ соответственно). Восстановление концентрации холестерина в мембране тромбоцитов также зарегистрировано лишь у пациентов 3-й группы ($56,6 \pm 1,7\%$), тогда как в 1-й и 2-й группах этот параметр снижался, но не достигал контрольных значений ($62,3 \pm 1,1$ и $60,1 \pm 1,9\%$ соответственно).

У пациентов 1-й группы время агрегации кровяных пластинок было значительно ниже ($5,1 \pm 0,47$ с) в сравнении с таковым у детей 2-й и 3-й групп ($7,4 \pm 0,32$ и $8,2 \pm 0,16$ с соответственно). Как видим, представленные данные свидетельствуют о положительном клинко-функциональном эффекте воздействия НИЛИ, позволяющего наряду с традиционной базисной терапией эффективно нивелировать процессы гиперактивации пула кровяных пластинок, генерации бронхоспастических и провоспалительных субстанций, медиаторов анафилаксии, которые усугубляют бронхиальную обструкцию и воспаление в респираторном тракте.

Итогом нормализации параметров эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев циркуляции явилось восстановление эндотелийзависимых характеристик у пациентов 2-й и 3-й групп (табл. 47).

Таблица 47

Показатели, характеризующие активность эндотелия
у больных среднетяжелой бронхиальной астмой
в зависимости от вида лечения

Показатель	Контроль (n = 25)	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 15)
ЦЭ, 10^4 /л	$5,1 \pm 0,01$	$13,4 \pm 0,05^*$	$11,6 \pm 0,09^* **$	$7,1 \pm 0,1^* **$
Эндотелин-1, фм	$0,3 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02^*$	$0,49 \pm 0,05^* **$	$0,41 \pm 0,03 **$
NO ²⁻ в крови, ммоль/мл	$0,012 \pm 0,003$	$0,021 \pm 0,002^*$	$0,019 \pm 0,005$	$0,018 \pm 0,008^*$

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) показателей:
* – групп больных и контроля; ** – с 1-й группой; *** – со 2-й группой.

Итак, представленные данные показали, что комбинированная терапия, а также сочетанное использование ингаляционных глюкокортикостероидов и НИЛИ более эффективны по сравнению с изолированным назначением ингаляционных глюкокортикостероидов и бронхолитиков.

Представленные схемы лечения являются доступными, нетрудоемкими и могут быть предложены для применения в комплексной терапии БА у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний детского возраста.

Медико-социальная важность проблемы бронхиальной астмы определяется ее персистирующим, нередко тяжелым течением, приводящим при несвоевременной и неадекватной терапии к ранней инвалидизации, а также к высокой потребности в экстренной и стационарной медицинской помощи, необходимости длительного наблюдения и дорогостоящего лечения.

В связи с этим проблема совершенствования мер профилактики, диагностики, лечения и реабилитации этого заболевания приобретает первостепенное значение [27, 101].

Результаты, полученные при изучении социально-гигиенического, медико-биологического, респираторного и аллергологического анамнеза у группы обследованных, подтверждают роль в формировании данной патологии значительного числа эндогенных и экзогенных факторов [27, 186], наиболее значимыми из которых являлись: отягощенный генеалогический анамнез (53,65%); неблагоприятное течение ante-, intra- и неонатального периодов (61,85%); пассивное курение (51,54%); плохие жилищно-бытовые условия (37,11%), прием лекарственных препаратов во время беременности (44,44%).

Мы отметили, что у 84,63% детей со среднетяжелой и у 62,21% с тяжелой формой заболевания, несмотря на рецидивы обструктивного синдрома, зарегистрированные в раннем возрасте, бронхиальная астма диагностирована только в возрасте старше 5 лет. У 22,24% пациентов с тяжелой БА при наличии эпизодов бронхиальной обструкции также в раннем возрасте своевременный диагноз был установлен лишь у 4,46% детей.

Самыми частыми триггерами у обследуемых больных являлись причинно-значимые аллергены, острые респираторные вирусные инфекции и физическая нагрузка.

Большинство детей с легкой (83,04%) и среднетяжелой астмой (85,68%) отмечали сезонность обострений. При тяжелой БА эта закономерность выявлялась у 37,9% пациентов.

Полученные данные подтвердили мультифакториальную природу данного заболевания, формирующегося на основе взаимодействия эндо- и экзогенных факторов.

Изучение функциональной активности цилиарного аппарата выявило изменения мукоцилиарного клиренса в зависимости от характера и периода патологического процесса.

Наиболее выраженное замедление мукоцилиарного дренажа зарегистрировано в период обострения тяжелой БА.

По мере стихания обострения при легкой БА происходило восстановление функции мерцательного эпителия, тогда как при среднетяжелой и тяжелой выравнивания этого показателя не наблюдалось.

Результаты, полученные И. В. Озерской, Н. А. Геппе (2011) [154], также показали, что восстановление фазовых характеристик движения ресничек мерцательного эпителия происходит значительно позднее установления клинических и функциональных критериев ремиссии.

Исследование показателей респираторной активности легких выявило снижение воздушной проходимости на различных уровнях бронхиального дерева, варьирующее в зависимости от тяжести заболевания.

Наиболее характерными изменениями в период обострения были уменьшение максимальной объемной скорости потока воздуха на всем протяжении бронхиального тракта с максимальной степенью выраженности в дистальных отделах. При обострении легкой БА имело место умеренное снижение ОФВ.

Максимальные изменения легочной вентиляции с преобладанием дистальной обструкции выявлены у детей с тяжелой БА, обусловленные персистированием воспаления в дыхательных путях, изменением архитектуры и

ремоделированием бронхов, способствующими сохранению резистентной бронхиальной обструкции [159, 304].

При достижении контроля над симптомами заболевания легкая БА характеризовалась полным восстановлением параметров ФВД, тогда как при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания сохранялись функциональные проявления бронхиальной обструкции (снижение ОФВ1 и МОС75).

Следовательно, выявленные изменения респираторной активности легких, вероятно, могут входить в число патогенетических факторов, способствующих пролонгированию патологического процесса в бронхиальном дереве.

Анализ полученных данных показал, что развитие БА сопровождалось нарушением морфофункциональной организации клеток крови и эндотелия, детерминированным 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 со сдвигом влево, что свидетельствовало о развитии сфероцитоза, направленного на увеличение дыхательной поверхности клетки и повышение кислородной емкости крови, необходимой для поддержания адекватной тканевой перфузии. По всей видимости, неоднородность пула циркулирующих эритроцитов, развитие микро-, анизоцитоза и дезорганизация их ультраструктуры относится к числу реакций общепатологического характера и является предопределенной реакцией эритроцитов на повреждающие воздействия (гипоксия, воздействие медиаторов аллергического воспаления и цитокинов) [188, 189, 190, 196, 249].

Острая фаза заболевания характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) сокращением численности функционально полноценных дискоцитов, увеличением количества дегенеративных клеток с измененной структурой, повышением агрегационных свойств красных кровяных телец и снижением способности к деформации эритроцитов.

Отмеченный дисморфизм красных клеток крови свидетельствовал о глубоких морфофункциональных повреждениях и дестабилизации мембран эритроцитов, непосредственно влияющих на их функциональную активность. Морфологически деформированные эритроциты, являясь функционально несостоятельными, по-видимому, обуславливают недостаточную эффективность адаптивных механизмов эритроцитарной системы, направленных на нивелирование гипоксии и улучшение гемотканевой перфузии [195, 223].

Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците не отличались от контрольных значений, что отражало поддержание адекватного уровня насыщения эритроцитов гемоглобином как наиболее чувствительного маркера, характеризующего кинетику реакций между гемоглобином и кислородом, что обусловлено, как мы полагаем, трансформацией морфологического профиля эритроцитов (сферуляцией) [7].

Итогом обструктивных нарушений в периоде обострения БА была артериальная гипоксемия, в условиях которой эритроциты, являясь функционально несостоятельными, не могут эффективно участвовать в процессах адаптации, направленной на нивелирование гипоксии [45, 53].

Анализ пролиферативной активности клеток кроветворной системы выявил преобладание интенсивности гемолиза над эритропоезом и снижение средней длительности жизни эритроцитов. Интенсификация процессов разрушения красных клеток крови и укорочение срока их жизни, на наш взгляд, обусловлены снижением резистентности эритроцитов в условиях преобладания количества деэнергизированных клеток.

Гемолиз эритроцитов в системе микроциркуляции может быть также связан с нарушением деформируемости эритроцитов – фактора, лимитирующего продолжительность их жизни.

Показатели морфофункциональной активности эритроцитов в периоде обострения были детерминированы тяжестью БА.

При легкой степени отмечено увеличение дегенеративных форм эритроцитов и повышение способности эритроцитов к деформации, направленной на восстановление регионарной гемодинамики и тканевой перфузии, снижение агрегационной активности эритроцитов. Сферическая трансформация эритроцитов при легкой БА отражает включение адаптационных механизмов, направленных на поддержание гомеостатического баланса кислородтранспортной системы, поддерживающей постоянство внутренней среды организма. Выявленное преобладание эритропоэтической активности крови над гемолизом, на наш взгляд, свидетельствовало о сохранности гемопоэтической функции костного мозга, направленной на поддержание адекватной энергообеспеченности гомеостазиологических превращений в системе эритрона [73, 74, 209].

При среднетяжелом и тяжелом вариантах заболевания отмечено накопление морфологически неполноценных эритроцитов, снижение их деформируемости, среднего содержания гемоглобина и усиление агрегационной активности.

По всей видимости, нарушение гемоглобинсинтетических процессов в эритроцитах и поступление в кровоток качественно неполноценных дезэнергизированных («стрессовых») эритроцитов с пониженной резистентностью в результате недостаточно эффективного, «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 при тяжелой БА.

В ремиссию БА морфологическая неоднородность пула изучаемых клеток в виде анизоцитоза и циркуляции патологически измененных форм эритроцитов сохранялась. У детей с легкой и среднетяжелой БА происходило постепенное выравнивание эритроцитарных морфометрических характеристик

за исключением показателя анизоцитоза, клеток с измененной архитектоникой и пониженной способности к деформации.

Подобно активному периоду, в ремиссию тяжелой БА сохранялась сфероцитарная трансформация эритроцитов, повышенное количество морфологически измененных клеток, низкие показатели деформируемости эритроцитов и высокие агрегационные свойства красных клеток крови с одновременным сохранением интенсивного разрушения эритроцитов на фоне снижения их продукции.

Гиперагрегационный синдром и нарушение кинетики эритроцитов в ремиссию тяжелой БА усугубляли персистирующую артериальную гипоксемию и дестабилизацию гомеостатического баланса, способствующих персистенции воспалительного процесса в бронхолегочной системе и прогрессивному его течению.

Пароксизмы бронхиальной обструкции и гипоксии обуславливали развитие реакций со стороны красных клеток крови в виде микроцитоза, сфероуляции, патологической деформируемости, повышенной агрегации, измененной клеточной архитектоники и накопления кренированных клеток, нарушений эритрокинетического равновесия, которые, по всей вероятности, являются одним из патогенетических звеньев механизма пролонгирования и персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе.

В периоде обострения отмечалось повышение интенсивности энергообмена всех лейкоцитарных клеток, о чем свидетельствовало достоверное повышение активности митохондриальных дегидрогеназ в сравнении с контролем. В этих условиях ферментативный статус лейкоцитов отражал не только их функциональное состояние, но и энергообеспечение тканей в целом, а также способность к эффективному иммунному ответу [142]. Параллельно в лимфоцитах происходило снижение ($p < 0,05$) уровня гликогена, обусловленное, мы полагаем, высокой функциональной активностью этого пула клеток.

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

В острую фазу заболевания регистрировалось изменение мембранной микровязкости лейкоцитов. Отмечено увеличение коэффициента ХС/ФЛ лейкоцитов, связанное с превалированием фракций холестерина в структурной организации плазматических мембран. Нарушение взаимоотношения мембранных липидов, снижение мембранной пластичности, по-видимому, имеет патогенетическое значение в модификации функциональной активности мембранных структур лейкоцитов, в частности рецепторной их составляющей.

В результате нарушения взаимоотношения фосфолипидов и холестерина в липидном слое мембраны, происходило образование перекисных кластеров – гидрофильных каналов, резко нарушающих проницаемость мембран и дегрануляцию лейкоцитарных клеток [212]. Кроме этого, дисбаланс соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах лейкоцитов может трансформировать обмен мембранных фосфолипидов в сторону увеличения образования липидных медиаторов воспаления, поддерживающих воспалительный процесс в респираторном тракте.

Период обострения заболевания характеризовался также увеличением концентрации МДА в нейтрофилах. Усиление липопероксидации мембранных

липидов потенцирует дестабилизацию цитомембранных метаболических процессов. Накопление промежуточных продуктов ПОЛ было сопряжено со снижением активности пероксидазы лейкоцитов. Депрессия пероксидазы способствует накоплению в клетке перекиси водорода, которая инициирует образование высокореактивных форм кислорода – гидроксильного радикала и синглетного кислорода, еще в большей степени деформирующих липопротеиновый мембранный комплекс. Таким образом, интенсификация ПОЛ способствовала глубоким нарушениям архитектоники мембран, изменению физико-химических свойств липидного матрикса: снижению текучести и повышению его ригидности, что закономерно приводило к изменению внутриклеточного метаболизма и межклеточных лейкоцитарных взаимодействий.

Выраженность и направленность изучаемых показателей находилась в прямой зависимости от тяжести БА.

При обострении легкой персистирующей БА зарегистрировано повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы, что определялось, по-видимому, активацией системы аэробных и анаэробных маркеров энергообеспечения и развивающимися сдвигами в процессах тканевого дыхания и катаболизма уже при минимальной активности воспалительного процесса [155]. Это свидетельствовало об активации основных компенсаторных метаболических путей при гипоксии: сукцинатзависимого дыхания в митохондриях и переноса восстановленных эквивалентов из цитоплазмы, отражающих потенциальную структурно-метаболическую гибкость системы при экстремальных воздействиях и способность к адекватной метаболической перестройке.

При среднетяжелой и тяжелой астме отмечено максимальное увеличение активности митохондриальной СДГ, уровня МДА и жесткости мембран, снижение активности пероксидазы. Поскольку СДГ, локализуясь исключительно в митохондриях, отражает работу митохондриальной дыхательной цепи, то ее активация свидетельствует о высокой интенсивности ферментатив-

ных реакций всего митохондриального кластера клетки. Интенсификация процессов ПОЛ является одним из неспецифических процессов, вызывающих морфологическую перестройку мембран, результатом которых может быть изменение микровязкости липидного бислоя и активность мембраноассоциированных рецепторов.

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. Зарегистрированная диссоциация энергетических и катаболических процессов при тяжелой БА, по всей вероятности, отражала срыв компенсаторного напряжения цитохимических процессов и способствовала персистированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Одним из факторов, усугубляющих тяжесть заболевания, является затяжной характер обострения, при котором на фоне снижения активности сукцинатдегидрогеназы отмечено повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы в сравнении со здоровыми детьми. При снижении активности сукцинатзависимого дыхания (компенсаторного метаболического пути в условиях гипоксии) в митохондриях увеличивается значимость транспорта восстановленных эквивалентов из цитоплазмы, что сопровождается понижением выхода АТФ. Указанные изменения обусловлены, с одной стороны, снижением интенсивности в клетке аэробного и усилением анаэробного окисления, являясь, по-видимому, адаптивной реакцией лейкоцитов к кислородной недостаточности [99, 155].

С нарастанием длительности обострения отмечалось снижение соотношения ХС/ФЛ всех лейкоцитарных клеток за счет повышения фракции фос-

фолипидов и свидетельствовало, как мы полагаем, о напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование основных клеток-эффекторов иммунного воспаления.

В этих условиях клетки с низким метаболическим диапазоном не могут противостоять повреждающим воздействиям, что, вероятно, также потенцирует увеличение текучести мембран, повышение их проницаемости, выход биологически активных веществ, поддерживающих воспаление. С другой стороны, избыточное увеличение текучести и вязкости липидного каркаса мембран изменяет направление регуляторного сигнала на рецепторном уровне, реализуя один из механизмов бронхообструкции [212, 213].

Подобная направленность метаболических параметров лейкоцитов регистрировалась и в зависимости от давности заболевания. Меньшая степень изменений свойств лейкоцитов выявлена у детей при длительности заболевания 1–2 года. Отмечалась активация ферментативной активности лейкоцитов как со стороны сукцинатдегидрогеназы, так и α -глицерофосфатдегидрогеназы, увеличение доли мембранных фосфолипидов, повышающих пластичность и жидкостные свойства мембран, что служило показателем сохранности резервных возможностей данной системы в ответ на иммунологические и метаболические перестройки и отражало компенсаторный характер изменений функции митохондрий в условиях дефицита энергетического обмена и гипоксии.

Наиболее выраженные изменения структурно-функциональных свойств белых клеток крови отмечены при длительности заболевания более 5 лет.

При достоверном ($p < 0,05$) снижении активности митохондриальных ферментов отмечено возрастание коэффициента ХС/ФЛ всех лейкоцитарных клеток и увеличение содержания промежуточного продукта ПОЛ – МДА, что потенцирует дисфункцию мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток и неполноценность иммунного ответа [189].

На фоне регресса респираторной симптоматики энергетическая активность основного гликолитического митохондриального фермента α -глицеро-

фосфатдегидрогеназы нормализовалась медленнее, чем СДГ, и не достигала контрольных значений.

Мы полагаем, что сохранение интенсивного энергетического обмена на клеточном уровне в этот период заболевания отражало высокую напряженность метаболизма в иммунокомпетентных клетках у детей, находящихся в межприступном периоде и готовых дать обострение [55, 68, 132, 148]. Нормализации жесткости мембран также не происходило. Отмечена тенденция к некоторому повышению активации пероксидазы, которая, однако, также не достигала контрольных значений.

В периоде, свободном от приступов, при легкой и среднетяжелой БА на фоне низкой активности пероксидазы активация митохондриальных дегидрогеназ сохранялась. Тяжелая БА сопровождалась сохранением дисбаланса внутриклеточного метаболизма изучаемых лейкоцитарных популяций: высокой активностью дегидрогеназ, коэффициента ХС/ФЛ и низкой – пероксидазы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что формирование БА сопровождалось комплексом разнонаправленных и сопряженных нарушений метаболических свойств лейкоцитов: изменением цитохимического статуса клеток, фазовыми колебаниями активности митохондриальных дегидрогеназ и гликогена в лейкоцитах, изменениями жесткости мембран иммунокомпетентных клеток, активацией ПОЛ и нарушением процессов энергообмена в клетках, детерминированных периодом и особенностями течения заболевания.

Согласно полученным данным, формирование БА сопряжено со структурной и метаболической перестройкой кровяных пластинок.

В острый период заболевания у детей с БА выявлялись изменения морфофункциональной стабильности тромбоцитов: активация ПОЛ, повышение значений коэффициента ХС/ФЛ мембран, содержания в кровяных пластинках биоаминов (серотонина, катехоламинов), нитрат-ионов и ускорение их агрегации.

Активация ПОЛ в мембране изучаемых клеток играет важную роль в изменении мембранной проницаемости, их адгезивной и агрегационной способности. Холестерин, связанный с мембраной, является одним из предикторов мембранной пластичности, изменяя ее микровязкость. Увеличение соотношения ХС/ФЛ сопровождается ее конденсацией и утолщением, нарушением функционирования мембранных рецепторов, поддерживая тем самым один из механизмов бронхоконстрикции

Кумуляция биоаминов в тромбоцитах, очевидно, обусловлена нестабильностью их мембран, повышенной проницаемостью, усилением липоперекисных процессов и увеличением уровня холестерина в липидном бислое, приводящими к выходу биологически активных веществ из клеток, вовлекая тромбоциты в воспаление и поддерживая гиперреактивность бронхов. Накопление в циркулирующей крови серотонина и катехоламинов, по всей видимости, обусловлено нарушением метаболизма биоаминов клетками эндотелия легочных капилляров в периоде обострения БА, поскольку биологически активные вещества, проходя через малый круг кровообращения, инактивируются в легких [106].

В результате активации тромбоцитов происходит образование тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, выделение БАВ, усиление проницаемости сосудистой стенки, нарушение ее целостности, вазоконстрикция и уменьшение вентиляции.

При обострении легкой БА отмечено снижение удельного веса фосфолипидов в кровяных пластинках, что определяет сниженную мембранную пластичность клеток, повышение концентрации МДА, серотонина и агрегационной активности тромбоцитов.

По мере увеличения активности воспалительного процесса нами отмечено нарастание гиперагрегационного синдрома и накопление биологически активных веществ внутриклеточно.

При обострении тяжелой БА усиление ПОЛ в кровяных пластинках, лабильность структуры их мембран, увеличение содержания биоаминов и агрегация тромбоцитов достигали максимальных значений.

Выявленные отклонения свидетельствовали об увеличенной захватывающей способности тромбоцитов по отношению к биологически активным веществам, способствующей повышению их агрегационной активности и прокоагуляционного потенциала [19, 169].

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 – уровень в тромбоцитах МДА, нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов, коэффициент ХС/ОФЛ, скорость агрегации имели тенденцию к выравниванию, однако не достигали уровня контрольных значений.

Выраженность отклонений функциональных параметров тромбоцитарных клеток в ремиссию также определялась тяжестью и особенностями патологического процесса.

В периоде ремиссии у детей с легкой персистирующей астмой регистрировалось сохранение повышенного уровня малонилальдегида, серотонина в тромбоцитах и активации агрегации пластинок.

В ремиссию среднетяжелой БА также сохранялся повышенным уровень МДА, NO^{3-} , серотонина и скорость агрегации тромбоцитов, за исключением катехоламинов, содержание которых нормализовалось. При тяжелой БА сохранялся высокий уровень липоперекисных процессов в тромбоцитах, усиление накопления в них NO^{3-} , биоаминов, ригидность биомембран и ускоренная агрегация пластинок.

Можно сделать заключение о развитии у детей, больных БА, изменений морфофункциональных параметров тромбоцитов, детерминированных степенью тяжести и длительностью БА. Минимальные отклонения тромбоцитар-

ных функций зарегистрированы нами при обострении легкой БА. По мере утяжеления заболевания метаболическая и функциональная активация пула кровяных пластинок нарастала.

Отсутствие выравнивания маркеров тромбоцитарной активации в период клинической ремиссии свидетельствовало о пролонгировании воспаления в респираторном тракте.

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, нитритов, тканевого активатора плазминогена, ФВ, ингибитора активатора плазминогена и снижение антитромбина III на фоне альтерации интимы сосудов и циркуляции высоких титров деквамированных эндотелиоцитов.

Указанные сдвиги отражали высокую степень повреждения эндотелия сосудов [54], способствующую повышению синтеза факторов гемостаза эндотелиальными клетками, усилению адгезии тромбоцитов, запуску эндотелийзависимого коагуляционного каскада, нарушению процессов регионарной гемодинамики и микроциркуляции.

Повышение концентрации тканевого активатора плазминогена отражает активацию плазминовой (фибринолитической) эндотелиальной системы за счет интенсивной продукции индукторов плазминогена в условиях гипоксии, направленную на предотвращение нарушений микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности структуры эндотелиальной выстилки сосудов. Активация синтеза эндотелийзависимых факторов в период обострения БА была сопряжена с уменьшением антитромбогенной активности эндотелия в результате снижения способности стенки сосудов к выработке антитромбина III в сравнении с контролем.

Изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток может сопровождаться закономерным усилением их адгезивности, рекрутированием и локальным накоплением лейкоцитов в очаге иммунного воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, что является узловым моментом иммунного воспаления.

Активация ФВ служит индикатором повреждения эндотелия, инициируя запуск активации тромбина, но и вовлечение в патологический процесс тромбоцитов, ускоренная агрегация которых и развивающаяся при этом реакция высвобождения из них биоаминов, являющихся вазоконстрикторами, приводит к развитию ангиоспазма, повышению внутрисосудистой проницаемости и может усугублять имеющееся нарушение эндотелиального гомеостатического баланса [216, 247].

При установленных общих тенденциях структурно-функциональных изменений клеток эндотелия, изучаемые параметры значительно варьировали у детей в зависимости от тяжести и длительности БА.

По мере утяжеления БА, на фоне интенсивной альтерации интимы сосудов, вазоконстрикторная активность эндотелия прогрессивно нарастала, а плазминовый и антитромбогенный потенциал истощался, усиливались нарушения эндотелийзависимой активации свертывания крови. У больных с тяжелой астмой отмечена максимальная степень десквамации эндотелия, активности ФВ, синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1, оксида азота и снижения выработки сосудистой стенкой анти-тромбина III, объективно отражающих степень альтерации эндотелия и, как следствие, высокий риск интрамурального или внутрисосудистого тромбоза [19]. Одной из основных причин активации ФВ является деструкция эндотелиальных клеток и, вероятно, субэндотелия (основного депо ФВ), что, по мнению ряда авторов, имеет значение не только для оценки степени нарушения его функции как предиктора эндотелиальной дисфункции, но и тяжести и распространенности повреждения интимы сосудов в целом [191].

Разнонаправленные изменения концентрации тканевого активатора плазминогена и его ингибитора дестабилизируют эндотелийзависимые противосвертывающие механизмы. Снижение синтеза противосвертывающих медиаторов обусловлено утратой эндотелием чувствительности к активирующим гипоксическим стимулам, приводящим к выбросу в кровоток из интактного эндотелия плазминогена и повышению общего фибринолиза [82].

Отмеченная нами активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических нарушений в свою очередь потенцировала образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствующих усугублению эндотелиального дисбаланса. Таким образом, итогом эндотелиальной дисфункции при среднетяжелом и тяжелом течении БА являлась недостаточность антитромбогенной и вазорегулирующей функции сосудистой стенки.

Наиболее массивная десквамация эндотелия и продукция вазоспастических и эндотелийзависимых медиаторов имела место при затяжном приступном периоде тяжелой БА в сравнении с обострением, протекающим в виде единичного приступа экспираторной одышки.

При длительности заболевания более 5 лет высокая степень альтерации интимы сосудов сопровождалась интенсификацией эндотелийзависимого звена гемостаза – активацией ФВ, ингибитора плазминогена, депрессией синтеза активаторов плазминогена и антитромбина III, отражая, возможно, перенапряжение функциональных возможностей системы и последующее их истощение, вследствие предшествующей длительной активации в условиях персистирующего аллергического воспаления. Эндотелиальная дисфункция усугублялась накоплением в циркуляции эндотелина-1 и, как следствие, высоким вазоконстрикторным потенциалом крови.

При достижении контроля течения заболевания отмечалась тенденция к нормализации исследуемых показателей, которые, однако, при среднетяжелом и тяжелом вариантах заболевания не достигали референсных значений.

Отсутствие полной нормализации изучаемых параметров, по-видимому, отражало пролонгированный характер выявленных изменений, обусловленный персистированием аллергического воспаления в респираторном тракте.

У больных со среднетяжелой астмой на фоне выравнивания содержания вазопрессорных медиаторов сохранялась интенсивная деэндотелизация интимы сосудов и активация ФВ.

При тяжелой БА исследуемые показатели также не достигали контрольных значений: удерживалась повышенная десквамация интимы сосудов, 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. Повышение активности ФВ и вовлечение в патологический процесс сложных многофакторных реакций эндотелийзависимого звена гемостаза и стимуляции фибрино- и тромбосинтеза сохранялись при отсутствии клинических симптомов БА.

Таким образом, у детей, больных БА, выявлена усиленная десквамация клеток интимы сосудов, нарушение синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1 и оксида азота, на фоне сниженной антитромбогенной и фибринолитической активности сосудистой стенки, детерминированные тяжестью, давностью заболевания и характером обострения.

Анализ полученных данных показал, что при БА регистрируются выраженные изменения показателей клеточных популяций крови и эндотелия. В соответствии с периодом и особенностями течения патологического процесса изменялся характер и направленность функциональных взаимосвязей между ними.

Следует подчеркнуть, что чувствительность структурных и функциональных показателей клеток крови и эндотелия тем выше, чем длительнее и глубже персистирует воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

При выяснении межсистемных функциональных взаимосвязей между изучаемыми показателями мы отметили, что в динамике наблюдения и по ме-

ре утяжеления процесса происходит образование одних связей и исчезновение других, подчеркивающих динамизм патологического процесса.

Для верификации возможной патогенетической значимости отмеченных морфофункциональных характеристик клеток крови и эндотелия в нарушении респираторной функции легких и персистировании воспаления мы проанализировали их взаимосвязи. Зарегистрированы многообразные взаимозависимости между параметрами респираторной функции легких, активностью воспаления, структурно-функциональными показателями клеток крови и эндотелия у детей с БА, выраженность и направленность которых зависели от периода и тяжести патологического процесса.

Так, в периоде обострения легкой БА обращало на себя внимание большое количество положительных корреляций средней силы между объемом форсированного выдоха (ОФВ1), являющегося одним из критериев тяжести БА, интенсивностью гемолиза, и отрицательные – с интенсивностью эритропоэза, показателем деформируемости эритроцитов.

Корреляционный анализ метаболической активности лейкоцитов и респираторной функции легких показал наличие в периоде обострения положительных корреляционных связей ОФВ1 с активностью пероксидазы, жесткостью мембран лимфоцитов и отрицательные – с активностью α -глицерофосфатдегидрогеназы, СДГ и уровнем МДА. Следовательно, уменьшение бронхиальной проходимости сопровождалось снижением активности пероксидазы и жесткости мембран лейкоцитарных клеток, нарастанием активности митохондриальных энзимов и процессов липопероксидации мембранных липидов. 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 сохранялась взаимосвязь ОФВ1 с уровнем дегенеративных форм эритроцитов, а также появлялись новые обратные зависимости с показателем анизоцитоза, уровнем патологических форм

эритроцитов, агрегации клеток и прямые корреляции с процентом неагрегированных эритроцитов, содержанием дискоцитов, средней длительностью жизни красных кровяных телец. Изменение вектора направленности связи респираторной функции с показателями деформируемости красных клеток крови, интенсивностью эритропоэза и гемолиза свидетельствовало о накоплении в циркуляции эритроцитов с измененной морфологией, сниженными деформирующими свойствами и резистентностью, высокими агрегационным потенциалом, который значительно возрастал параллельно активности воспаления и углубления обструктивных нарушений.

Функциональные взаимосвязи параметров бронхиальной проходимости и активности лейкоцитарных дегидрогеназ: пероксидазы, α -глицерофосфатдегидрогеназы – при среднетяжелой БА сохранялись, а сукцинатдегидрогеназы и ПОЛ – усиливались. Меняла свою направленность взаимосвязь с показателем жесткости мембран (ХС/ФЛ) лимфоцитов, что, как мы полагаем, свидетельствовало о напряженном метаболизме мембранных липидов в условиях гипоксии, усугубляя диспропорцию мембранной цитоархитектоники в условиях повышенной текучести биомембран клеток. Появлялись отрицательные корреляции с параметрами жесткости мембран нейтрофилов и мононуклеаров.

Снижение мембранной пластичности лейкоцитов в периоде обострения БА находилось в прямой зависимости от активности митохондриальных дегидрогеназ: α -глицерофосфатдегидрогеназы и СДГ и в обратной – от концентрации гликогена.

Исследование взаимозависимостей лейкоцитарных параметров и МЦК выявило наличие положительных связей между коэффициентом ХС/ФЛ изучаемых клеток, активностью СДГ и мукоцилярным клиренсом. Снижение работы цилиарного аппарата мерцательного эпителия было сопряжено со сниженной активностью пероксидазы и усилением ПОЛ.

При среднетяжелом варианте заболевания также выявлялись отрицательные связи мукоцилярного клиренса с активностью пероксидазы и поло-

жительные маркером липопероксидации липидов – МДА, коэффициентом ХС/ФЛ лейкоцитов. Наконец, при тяжелой астме на цилиарную активность оказывали значительное негативное влияние процессы нарушения окислительного гомеостаза – снижение активности пероксидазы и накопление МДА. Усиливалась взаимосвязь МЦК с активностью ферментов каскада продукции АТФ, что свидетельствовало о напряженной работе ресничек цилиарного эпителия.

У больных с тяжелой астмой появлялись положительные корреляции маркера тяжести бронхиальной обструкции и морфометрических показателей красных клеток крови (среднего диаметра эритроцитов, их среднего объема и содержания гемоглобина в эритроците). При тяжелом варианте БА исчезали взаимосвязи параметров проходимости бронхов с активностью эритропоэза, что подтверждает дезадаптивный характер изменений в системе эритрона при тяжелых формах заболевания.

Корреляционный анализ при тяжелой астме показал отрицательные взаимозависимости респираторной дисфункции, активности лейкоцитарных ферментов, ПОЛ и фосфолипидной конфигурации мембран иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, разнонаправленные связи структурно-метаболических параметров клеток крови с показателями респираторной активности легких и уровнем маркера аллергического воспаления в периоде обострения свидетельствовали о патогенетической значимости метаболической активности клеток крови в пролонгировании воспаления в бронхолегочной системе. Нарушение функциональной активности изучаемых клеток являлось значимым патогенетическим механизмом, обуславливающим появление или усугубление клинико-функциональной симптоматики, и проявлялось не только снижением легочных объемов, но и патологическими характеристиками бронхиальной проходимости на всех уровнях респираторной кривой, цилиарной активности при БА у детей.

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.

В каждом из периодов заболевания отмечались изменения как компенсаторно-приспособительного, так и дезадаптационного характера. При их выявлении 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 степени тяжести заболевания изменения функциональной активности клеток крови усугублялись, возрастала напряженность компенсаторных механизмов.

У детей в периоде обострения легкой астмы компенсаторно-приспособительные изменения обеспечивались сохранением высокой функциональной способности эритроцитов к деформации, преобладанием эритропоэза над гемолизом. Очевидно, 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. По мере утяжеления воспаления происходило фазовое изменение направленности процессов эритрокинетики – увеличение интенсивности гемолиза и снижение эритропоэза при сокращении длительности жизни красных клеток крови, приобретающее дезадаптационный характер. Анализ указанных функциональных взаимосвязей 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 пусковых триггерных механизмов, запускающих преждевременную гибель красных клеток крови в условиях персистирующего аллергического воспаления.

Снижение диаметра эритроцитов при сохранении значений объема клетки при среднетяжелой и тяжелой астме отражало развитие сферуляции и анизоцитоза эритроцитарного пула, что отражало адаптивный характер изменений клеточной популяции, направленный на увеличение «респираторной» поверхности красных клеток крови, кислородной емкости крови, нивелирование гипоксических и циркуляторных сдвигов в организме, создавая при этом предпосылки к перенапряжению, истощению и неэффективности участия эритроцитарной системы в регуляции межклеточных кооперативных взаимодействий.

Повышение деформирующей способности эритроцитов при легких формах заболевания отражало реакции компенсации, которые направлены, 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, высоким агрегационным потенциалом, который значительно возрастал по мере углубления обструктивных нарушений и активности воспаления и рассматривался нами как срыв

компенсаторного напряжения микрогемореологической системы при тяжелых формах заболевания. Прогрессирующий дисбаланс регуляторных систем и недостаточная эффективность гемотканевой перфузии является 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 костномозгового кроветворения и указывало на сохранение напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих адекватное функционирование кислородтранспортных систем организма.

Мы полагаем, что в условиях формирования прочных эритроцитарных агрегатов происходит компенсаторный сброс крови через артериоловеноулярные 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, замыкающим патологический порочный круг, влекущий за собой еще более значительные нарушения как транскапиллярного, так и тканевого обмена.

Проведенный анализ показал, что в отличие от эритроцитов, лейкоцитарные клетки изменяют интенсивность метаболических реакций лишь при выраженной степени активности воспалительного процесса. Так, повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и СДГ при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствовало о высокой интенсивности гликолитического превращения глюкозы, связанного с необходимостью энергетического обеспечения обменных реакций в активированных лейкоцитах. По мере развития воспалительного процесса отмеченная направленность изменений достоверно углублялась и исчезала в период ремиссии. Эти изменения активности митохондриальных дегидрогеназ можно рассматривать как проявление компенса-

торно-приспособительных механизмов, обусловленных необходимостью энергетического обеспечения обмена веществ и функциональных свойств лейкоцитов в изменяющихся условиях гомеостаза.

Наряду с этим уменьшение бронхиальной проходимости и гипоксия сопровождались снижением активности пероксидазы, накоплением продуктов ПОЛ и увеличением жесткости мембран лейкоцитов за счет повышения удельного веса холестерина в клетке. Участие холестерина в компенсаторно-приспособительных реакциях организма в острый период БА, связано с его свойствами антиоксиданта в свободнорадикальных реакциях окисления, способностью снижать проницаемость клеточных мембран и разрушать продукты липопероксидации, накапливающиеся в клетке в результате выявленного нами снижения активности пероксидазы. На фоне прогрессирования воспаления отмечалось снижение активности этого фермента, что сопровождалось интенсификацией ПОЛ, повышением ригидности мембран, усилением чувствительности клеток к цитолитическому действию активационного апоптоза лимфоцитов [80] и генерацией слабодифференцированных лимфоцитарных клеток со сниженными функциональными возможностями, обеспечивающими пролонгацию воспаления в респираторном тракте, уменьшая скорость воздухопотока в дыхательных путях, замыкая патологический порочный круг [80, 301].

В условиях нарастающей гипоксии и гиперпродукции NO^{2-} напряженный метаболизм мембранных липидов усугублял их диспропорцию, способствовал 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 [99, 185].

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.

Снижение уровня гликогена в лимфоцитах, на наш взгляд, относится к дезадаптационным реакциям системы энергообеспечения, поскольку интенсивное расходование этого энергетического субстрата клеток в условиях активации дегидрогеназ в каскаде трикарбоновых кислот приводит к накоплению ацетил-коэнзима А, усилению синтеза холестерина в мембране и уменьшению ее пластичности, что и зарегистрировано в периоде обострения тяжелой БА [40, 75].

У этой группы детей 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 эффективны описанные метаболические сдвиги 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 признаков дезадаптации.

По мере прогрессирования воспаления усиливалось взаимное влияние фосфолипидной организации мембран лейкоцитов, активации свободнорадикальных процессов и мукоцилиарного клиренса. Морфологическим исходом активации ПОЛ в патогенезе мембранных нарушений является формирование полярных перекисных каналов повышенной проницаемости, способствующих нарушению водно-ионного гомеостаза [105] в слизистой респираторного тракта, повышению вязкости секрета и замедлению МЦК [178]. Повреждение липидного бислоя мембран на фоне повышения активности процессов свободнорадикального перекисного окисления и гиперпродукции оксида азота

трансформирует мембранные комплексы, уменьшает компенсаторные возможности клеток, в том числе мерцательного эпителия, приводя к его деструкции [21]. Снижение МЦК на фоне активации ферментов каскада синтеза АТФ свидетельствовало о напряженной, но непродуктивной работе ресничек цилиарного эпителия и формировании у больных тяжелой астмой энергодинамической недостаточности.

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, кумуляция их внутриклеточно способствовала перестройке структурно-функциональных параметров цитоплазматических мембран тромбоцитов, не достигающих, однако, пороговых величин, повышающих агрегационный потенциал тромбоцитов. Это позволило нам расценивать структурную 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 сопровождалось накоплением в клетках высокотоксичных продуктов ПОЛ, перестройкой липидного окружения с преобладанием холестерина, изменением жесткости мембран тромбоцитов и накоплением в них биологических аминов, которые влекли за собой гиперагрегацию кровяных пластинок и гиперпродукцию нитритов, усугубляющих выраженность хронического аллергического воспаления, отражая дезадаптивный характер выявленных отклонений. Избыточный уровень метаболитов оксида азота в условиях активации ПОЛ оказывал мембранотоксическое действие, еще в большей степени дестабилизируя мембраны, в том числе лизосомальные, приводя к тканевым повреждениям, усугублению воспаления, гиперреактивности бронхов и их обструкции.

Нарушение физиологических характеристик пула тромбоцитов отрицательно влияло на активность мерцательного эпителия и реологические свойства секрета респираторного тракта, нарушая мукоцилиарный клиренс и очистительную функцию бронхов. Последнее пролонгировало и потенцировало приступ удушья.

Таким образом, вероятно, факт участия тромбоцитов в самой ранней фазе при минимальной степени воспаления и высокая сопряженность изменений с активностью воспаления и респираторной дисфункцией, сохраняющаяся при стихании обострения, позволяет считать функциональную активацию тромбоцитов высокочувствительным маркером интенсивности воспаления в респираторном тракте.

Реализация иммунного воспаления при его минимальном уровне сопровождалась повреждением интимы сосудов и дисфункцией в системе эндотелийзависимого синтеза оксида азота, являющегося, с одной стороны, биологическим маркером аллергического процесса и определяющим его активность, а с другой – фактором эндотелиальной релаксации, компенсирующим вазоспазм сосудов с интактным эндотелием.

Активация воспаления сопровождалась повышением вазопрессорного потенциала крови за счет гиперпродукции эндотелина-1 и поступлением в кровотоки у больных среднетяжелой астмой высоких концентраций тканевого активатора плазминогена (t-PA) и активацией плазминовой эндотелийзависимой (фибринолитической) системы. Сопряженная с респираторными нарушениями и глубиной воспаления активация плазминовой системы отражала 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 сдвигов в респираторном тракте на фоне усиливающейся альтерации интимы сосудов происходила ла-

винообразная активация эндотелийзависимого фактора гемостаза – ФВ, 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), мы полагаем, приводила к развитию ангиоспазма, повышению внутрисосудистой проницаемости и усугубляла имеющиеся нарушения эндотелиального гомеостатического баланса.

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

Отмеченная нами активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических нарушений в свою очередь потенцировала образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя усугублению эндотелиального дисбаланса.

При поступлении 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.

Отсутствие полной нормализации изучаемых параметров, по-видимому, отражало пролонгированный характер выявленных изменений, обусловленный персистированием аллергического воспаления в респираторном тракте.

Наряду с этим продукты гемокоагуляции усиливали активность лейкоцитов, секрецию ими протеолитических ферментов, пероксидазы, повреж-

дающих дыхательные пути, способствуя развитию гиперреактивности и поддерживая воспаление в респираторном тракте [157].

Сохранение в периоде медикаментозной ремиссии признаков эндотелиальной дисфункции: усиленной десквамации интимы сосудов, высокого вазоконстрикторного потенциала крови 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 характеризовалось закономерным усилением их адгезивных свойств, рекрутированием и локальным скоплением лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в очаге воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, являющимися узловыми моментами иммунного воспаления и отражающими преобладание дезадаптационных реакций и пролонгирующих патологический процесс в респираторном тракте.

Таким образом, соблюдая вышеприведенные критерии и факты, мы отнесли к компенсаторно-приспособительным реакциям изменения среднего диаметра эритроцита, коэффициента вариации эритроцитометрической кривой, интенсивности суточного эритропоэза, активности митохондриальных дегидрогеназ в лейкоцитах: α -глицерофосфатдегидрогеназы, СДГ, уровень эндотелиального фактора релаксации и концентрации тканевого активатора плазминогена.

К дезадаптационным изменениям клеток крови и эндотелия в процессе развития БА у детей можно отнести увеличение удельного веса эритроцитов с изменой архитектоники, дегенеративных форм красных клеток крови, показателя агрегации и гемолиза красных кровяных телец, снижение средней концентрации и содержания гемоглобина, средней продолжительности жизни

эритроцитов, снижение активности пероксидазы лейкоцитов и накопление МДА, повышение жесткости мембран лейкоцитов и тромбоцитов, накопление биоаминов в тромбоцитах, повышение агрегационной активности кровяных пластинок, усиление десквамации эндотелия, высокие титры эндотелина-1, ФВ, ингибитора активатора плазминогена и снижение в сыворотке крови антитромбина III.

Развитие БА сопровождалось выраженными изменениями структурно-функциональных свойств клеток крови и эндотелия, характера и направленности их взаимосвязей, отражающими патогенетические изменения внутренней среды организма. Среди них существенное место занимают реакции компенсаторно-приспособительного и дезадаптационного характера. Выявление этих изменений имеет особую значимость при разработке подходов к терапевтической коррекции, преимущественно у детей с легкими формами заболевания, с целью предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения контроля его течения.

На сегодняшний день диагностика тяжести БА базируется на анализе множества клинико-функциональных показателей, что в ряде случаев приводит к позднему распознаванию тяжелых форм, снижающему эффективность лечебных мероприятий и ухудшающему прогноз у этих больных.

В свете этих данных становится бесспорна актуальность выявления интегральных факторов, способствующих более точной верификации тяжести заболевания. Такую возможность дают разработанные нами на основе метода анализа Вальда формализованные диагностические таблицы комплексной оценки периода и степени тяжести БА у детей.

Наиболее информативными диагностическими признаками тяжести заболевания наряду с общепринятыми критериями являлись: время агрегации тромбоцитов, жесткость мембран кровяных пластинок, содержание в них нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов, уровень ингибитора активатора плазминогена, эндотелина-1, активатора плазминогена, циркулирующих эндотелиоцитов и активность сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах.

Своевременная и точная верификация тяжести заболевания позволит создать оптимальные условия для проведения адекватной коррекции.

Выделение групп детей со среднетяжелой и тяжелой астмой важно с точки зрения оптимизации у них лечебных мер, включающих выявление ведущих патогенетических механизмов, которые способствуют персистированию и затяжному течению обострений, и целенаправленное воздействие на эти механизмы.

Мы полагаем, что важность распознавания адаптивных изменений приобретает особую значимость при разработке методов патогенетически направленной коррекции. Сохранение в период обострения нарушений метаболических свойств лейкоцитов, изменений жесткости их мембран, нарушений морфофункционального профиля тромбоцитов, влияющих на эндотелиальную систему, реологические свойства крови и гемостаз, послужили основанием к дополнению стандартного базисного лечения астмы средствами патогенетически обоснованной терапии. При этом мы учитывали, что схемы пролонгированной терапии, как правило, не предполагают применения средств, корригирующих указанные сосудисто-клеточные диссоциации.

Нами проведено исследование эффективности влияния различных схем патогенетически направленной терапии на структурно-функциональные параметры клеток крови, эндотелия и респираторную функцию легких при БА у детей.

Все дети были распределены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и диагнозу. Всего в исследование включено 40 детей от 12 до 14 лет, страдающих БА.

Пациенты первой группы (13 человек) в качестве базисной терапии получали ингаляционный кортикостероид будесонид в умеренных дозах и β_2 -агонист короткого действия по потребности (стандартная терапия).

Во вторую группу вошли 12 детей, принимавших комбинированный препарат (Симбикорт) – комбинированная терапия.

Третья группа была представлена 15 пациентами, которым наряду с базисной терапией будесонидом в средних дозах и β_2 -агонистами короткого действия (по потребности) назначалась НИЛИ. Курс лечения состоял из 10 сеансов.

Клиническое обследование пациентов проводили ежедневно, определяя КИ. Лабораторно-функциональное исследование осуществляли до начала лечения и спустя две и три недели.

Темпы купирования симптомов бронхиальной астмы показали, что обострение быстрее ликвидировалось у детей второй и третьей групп, у которых на 4-й день отмечалось более значительное (на 30%) снижение КИ, чем у пациентов первой.

К 7-му дню признаки обструкции уменьшались в большей степени также у детей второй и третьей групп по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. На 14-й день КИ у детей, получавших комбинированную терапию, соответствовал 2 баллам, что свидетельствовало об отсутствии клинических проявлений обострения.

Полное исчезновение симптомов обострения к 21-му дню лечения наблюдалось у пациентов на фоне НИЛИ (третья группа), а у детей, получавших стандартную терапию, только к 28-му дню.

Период сохранения симптомов обострения у детей на фоне комбинированной терапии (вторая группа) и в условиях лазерного воздействия (третья группа) был короче по сравнению с пациентами первой группы. Длительность кашля, сухих хрипов и жесткого дыхания у детей второй и третьей групп была на 3–5 дней короче в сравнении с таковой у детей первой группы.

Наиболее благоприятное влияние на респираторные и дренажные показатели легких оказала комбинированная терапия (вторая группа). Спустя 2 недели от ее начала, показатели ФВД были значительно выше, чем у пациентов первой группы. Синергидный эффект формотерола и будесонида максимально проявлялся в улучшении показателей вентиляции и мукоцилиарного клиренса.

Восстановление мукоцилиарного клиренса обусловлено благоприятным действием формотерола на работу клеток мерцательного эпителия воздухоносных путей.

Следует отметить, что через 3 недели терапии у пациентов первой и третьей групп также происходило улучшение показателей ФВД, однако в третьей группе на фоне НИЛИ показатели бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов были достоверно выше, чем в первой. Мы полагаем, что данный факт связан с влиянием лазеротерапии на бронхиальную проходимость, оказывая непосредственно бронхорасширяющее и десенсибилизирующее действие, которое нормализует процессы ПОЛ и ферментативную активность лимфоцитов, повышая чувствительность рецепторов к глюкокортикостероидам и уменьшая выраженность аллергического воспаления в респираторном тракте, что позволяет добиться более значительного клинико-функционального эффекта [26, 27].

Клинико-функциональное улучшение сопровождалось положительной динамикой и структурно-метаболических свойств клеток крови и эндотелия. Позитивные тенденции морфометрических эритроцитарных показателей отмечены нами у пациентов всех наблюдаемых групп. Однако наибольшее ($p < 0,05$) увеличение показателя деформируемости эритроцитов и уменьшение анизоцитоза зарегистрировано у детей на фоне НИЛИ. При этом показатель деформируемости эритроцитов восстанавливался уже к 7-му дню лечения. Нормализация содержания морфологически измененных клеток зарегистрирована нами лишь у детей третьей группы через 4 недели наблюдения. Показатель агрегации эритроцитов у детей первой и второй групп был на 16,1% выше, чем у пациентов третьей группы. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что ни один из видов традиционной терапии (первая и вторая группы) не приводил к полному восстановлению морфофункционального статуса красных клеток крови при бронхиальной астме у детей.

Положительное влияние НИЛИ на микрореологические характеристики крови обусловлено его способностью снижать содержание измененных форм эритроцитов в циркуляции, агрегационную активность клеток, улучшать их деформируемость, микровязкость и проницаемость мембран за счет интенсификации внутриклеточного синтеза макроэргов, изменения процессов электродинамического равновесия эритроцитов [198].

Наряду с упорядочением свойств эритроцитов позитивные изменения отмечались и со стороны лейкоцитов. Во всех исследуемых группах отмечалось повышение активности пероксидазы, снижение α -глицерофосфатдегидрогеназы и СДГ. Наиболее достоверные изменения были получены у детей, получавших комбинированную терапию. Однако во всех группах оставалось повышенным соотношение ХС/ФЛ. Мы считаем, что отсутствие полной нормализации липидного строения иммунокомпетентных клеток может быть обусловлено первичной недостаточностью этой системы, модифицирующей функциональную активность мембранных рецепторов и нарушающей проницаемость клеток, способствуя их дегрануляции, увеличению образования липидных медиаторов аллергии, поддерживающих воспалительные реакции в респираторном тракте.

Итак, наилучший эффект на функциональное состояние лейкоцитов оказывает сочетанное применение ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агониста длительного действия. Кроме этого, сочетание двух препаратов в одном ингаляторе значительно облегчает прием препаратов пациентами и исключает возможность изолированной отмены ингаляционных кортикостероидов, повышая комплаенс пациента и врача [27].

Положительные тенденции отмечены и со стороны морфофункциональной состояния тромбоцитов.

Наиболее значимое снижение интенсивности ПОЛ в кровяных пластинках зарегистрировано у детей, получавших лазеротерапию: уровень малонового диальдегида и нитрат-ионов к 3-й неделе достигали уровня контрольных

значений в отличие от такового у пациентов первой и второй групп. По всей видимости, полученные результаты обусловлены способностью НИЛИ восстанавливать окислительный гомеостаз, уменьшая образование конечных продуктов окисления липидов за счет активации антиоксидантной тиосульфидной системы и снижения пула свободных жирных кислот, в частности арахидоновой кислоты [105], которая обеспечивает генерацию биологически активных молекул – медиаторов воспаления.

Снижение липопероксидации клеточных мембран тромбоцитов благоприятно отражалось на их фосфолипидной организации. Содержание ОФЛ в тромбоцитах у детей третьей группы достигало контрольных значений в сравнении с пациентами первой и второй групп. Восстановление концентрации холестерина в мембране тромбоцитов также зарегистрировано лишь у пациентов третьей группы, тогда как в первой и второй этот параметр снижался, но не достигал контрольных значений.

В первой группе время агрегации кровяных пластинок было значительно ниже, чем во второй и третьей. Представленные данные свидетельствовали о положительном клинико-функциональном эффекте воздействия НИЛИ, позволяющего наряду с традиционной базисной терапией эффективно нивелировать процессы гиперактивации пула кровяных пластинок, выделения из них бронхоспастических и провоспалительных биологических субстанций, медиаторов анафилаксии, усугубляющих бронхиальную обструкцию и воспаление в респираторном тракте.

Итогом нормализации параметров эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев циркуляции явилось восстановление эндотелийзависимых характеристик у пациентов второй и третьей групп.

Полученные данные показали, что комбинированная терапия и сочетанное применение ингаляционных кортикостероидов с НИЛИ более эффективны по сравнению с изолированным применением ингаляционных кортикостероидов и бронхолитиков.

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 комплексную программу медицинского сопровождения детей, больных БА, индивидуализировать диагностические мероприятия, показать клинко-функциональную эффективность применения комбинированной терапии и сочетанного применения ингаляционных кортикостероидов с НИЛИ для коррекции морфофункциональных нарушений клеток крови и эндотелиальной дисфункции.

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, сферуляции, 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 кро-

ви, 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 СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	аденозиндифосфорная кислота
АМФ	аденозинмонофосфорная кислота
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
БА	бронхиальная астма
БАВ	биологически активные вещества
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИЛ	интерлейкины
КИ	клинический индекс
КЩС	кислотно-щелочное состояние
МДА	малоновый диальдегид
МОС75	максимальная объемная скорость потока воздуха на уровне 25%
МОС25	максимальная объемная скорость потока воздуха на уровне 75% –
МОС50	максимальная объемная скорость потока воздуха на уровне 50%
МЦК	мукоцилиарный клиренс
НИЛИ	низкоинтенсивное лазерное излучение
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФЛ	общие фосфолипиды тромбоцитов
ПА	показатель агрегации
ПД	показатель деформируемости
ПНЭ	процент неагрегированных эритроцитов
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПСВ	пиковая скорость выдоха
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СРА	средний размер агрегата
ФВ	фактор Виллебранда
ФВД	функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФЛ	фосфолипиды
ХС	холестерин
ЦЭ	циркулирующие эндотелиоциты
ЭЗ	энергетический заряд
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	средний объем эритроцита
NO	оксид азота
NO ₂ -	нитрит-ион
NO ₃ -	нитрат-ион
PA-I	ингибитор активатора плазминогена
RDW	ширина распределения эритроцитов по объему
t-PA	тканевой активатор плазминогена
α -ГФДГ	α -глицерофосфатдегидрогеназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Комбинированные ингаляционные препараты - новый подход к лечению бронхиальной астмы // Рус. мед. журн. — 2001.-№21. —С. 940—944.
2. Алексеева О.В. Клиническое значение дисбаланса минералов и микроэлементов при бронхиальной астме у детей.: Автореф.дисс .канд.мед.наук. М. — 2003. —26с.
3. Алибекова, Ж. О. Природные иммуномодуляторы в общей системе санаторной реабилитации больных, перенесших экстракцию катаракты при сопутствующей глаукоме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Аликбекова Жубаржат Отелловна: 12.03.2011. — Сочи, 2011. — 20 с.
4. Алимова, И. Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция / И. Л. Алимова, Л. В. Козлова, В. С. Сухоруков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 4. — С. 24—29.
5. Альтшулер, М. Ю. Состояние сосудистой стенки и липидного метаболизма при метаболическом синдроме / М. Ю. Альтшулер / Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 1 (5). — С. 45—47.
6. Андреев, А. Ю. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях А. Ю. Андреев, Ю. Е. Кушнарева, А. А. Старков // Биохимия. — 2005. — Т. 70, вып. 2. — С. 246—267.
7. Андрианова, Е. Н. Бронхиальная астма у детей. Патогенетические механизмы вентиляционно-перфузионных нарушений, диагностика, прогнозирование, реабилитация / Е. Н. Андрианова, Н. А. Геппе, А. И. Рывкин. — Иваново : Иван. гос. мед. акад., 2002. — 268 с.
8. Андрианова, Е. Н. Клинико-функциональные особенности гемоциркуляторных и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей

(патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Андрианова Елена Николаевна — Иваново, 2002. — 44 с.

9. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрение индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2002. - № 1.-С. 105-109.
10. Баклушин, А. Е. Диагностика и коррекция нарушений структурно-функциональных свойств лейкоцитов у детей раннего возраста с инфекционным токсикозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Баклушин Алексей Евгеньевич. — Иваново, 1993. — 20 с.
11. Балаболкин, И. И. Респираторные вирусные инфекции у детей с бронхиальной астмой / И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова, В. А. Булгакова // 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — СПб, 2000. — С. 68.
12. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей //Иммунология, аллергология и инфектология. — 2006. - №1. — С. 26-35.
13. Балаболкин И.И. Лечение аллергических болезней у детей. М.: МИА. - 2008г. - с. 132-156.
14. Балаболкин И.И. Современный взгляд на проблему лечения аллергических болезней у детей / И.И. Балаболкин Российский педиатрический журнал. 2007. — № 1. — С. 4–8.
15. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е, Ляпунов А.В., Лукина О.Ф., Горюнов А.В. Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой// Consilium medicum. — М. 2006г. - №3. - с. 35-38.
- 16.Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П., Салманов П.Л., ten Cate J.W. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. Ред. В.П. Балуда. М: Зеркало-М 1999; 297.

17. Баранзаева, Д. Ч. Клиническая эффективность коррекции психологических нарушений в комплексе терапии бронхиальной астмы у детей, обучающихся в астма-школе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Баранзаева Долсона Чимитовна. — Воронеж, 2003. — 24 с.
18. Баранов А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. — М., 2006. — 688 с.
19. Баркаган, З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Медицина, 1999. — 323 с.
20. Беленков, Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 100—104.
21. Богданова, Т. А. Роль цитомегаловирусной и микоплазменной инфекции у детей с бронхиальной астмой / Т. А. Богданова, Н. И. Кубышева, Е. В. Ермолаева // 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — СПб., 2000. — С. 69.
22. Богорад, А. Е. Роль генетических факторов в формировании бронхиальной астмы у детей / А. Е. Богорад // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю. Л. Мизерницкого. — Вып. 2. — М., 2002. — С. 98—100.
23. Болевич, С. Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) / С. Б. Болевич. — М. : Медицина, 2006. — 256 с.
24. Бронхиальная астма у детей / под ред. И.И. Балаболкина. - М.: Медицина, 2003.
25. Бронхиальная астма : рук-во для врачей России (Формулярная система) / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. — 1999. — Прил. — С. 28—33.
26. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : нац. программа. — М. : Русский врач, 2006. — 100 с.

27. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Оригинал-макет, 2012. — 184 с.
28. Бронхиальная астма у детей: комплексный подход к терапии / Н. А. Геппе // Consilium Medicum. — 2001. — № 3. — С. 133—138.
29. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журн. — 2001. — № 3. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/7710301.htm>.
30. Васильева И. А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Васильева Ирина Александровна — Смоленск, 2003. — 18 с.
31. Васина, Л. В. Гемостатические свойства эндотелия при диффузном токсическом зобе / Л. В. Васина, В. Ф. Митрейкин, Н. П. Петрищев // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 39—41.
32. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей// Педиатрическая фармакология. — 2007г. —том 4. —№3. —с. 15—21.
33. Васильева М.Ф. Основы лазеротерапии (особенности лазеротерапии в педиатрии): Курс лекций. М., 1996, Ч.Ш. с. 44-54. ч. IV. С. 40-46.
34. Волкова, О.А. Изучение наследственного и перинатального анамнеза у детей с бронхиальной астмой и избыточной массой тела //Репродуктивное здоровье восточной Европы . — 2012 - №5. С.490-493
35. Волков И.К. Перспективы использования будесонида в детской респираторной медицине // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2010. - №1. — С. 80-84
36. Виноградов, С. Ю. Некоторые информативные и методические аспекты флюоресцентно-гистохимического анализа нейромедиаторных биоами-

- нов / С. Ю. Виноградов, С. В. Диндяев. — Иваново, 2001. — 88 с. — Деп. в ВИНТИ 3.11.88, № 7876.
37. Власова, А. С. Ранняя диагностика и профилактика заболеваний верхних путей у рабочих красильного производства хлопчатобумажных фабрик : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Власова Алевтина Степановна — Самара, 1982. — 24 с.
 38. Влияние лейкоцитов на процессы агрегации и дезагрегации эритроцитов в крови больных множественной миеломой / Л. О. Ахуба, Л. И. Ершова, Н. А. Горбунова, Л. Г. Ковалева // Гематология и трансфузиология. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 14—16.
 39. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на модели биологических систем / А. А. Чейда, М. А. Каплан, Е. Г. Ефимова, Ю. А. Холодов. — Иваново; Обнинск ; М., 2002. — 102 с.
 40. Воронина, Л. Б. Метаболические и структурно-функциональные свойства лейкоцитов при бронхиальной астме у детей, сравнительная эффективность различных вариантов базисной терапии в коррекции выявленных отклонений : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Воронина Любовь Борисовна. — Иваново, 2007. — 24 с.
 41. Гветадзе П.Р. Клиническая эффективность лазеротерапии при тяжелых бактериальных инфекциях легких у детей // Мед. новости Грузии. 2002. №5. С. 80-83.
 42. Гемостаз при гипертиреозе в зависимости от интенсивности липопероксидации в тромбоцитах / А. Ш. Бышевский [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 2. — С. 24—29.
 43. Геппе Н.А., Фарбер И.М, Малявина У.С, Курчакова Т.В., Путятю Т.Г. Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками // Вопросы практической педиатрии. - 2009г. - №3. - с. 20 - 25.

44. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. — М., 2002. — 160 с.
45. Голышенкова, С. П. Изменение фибринолитических свойств эритроцитов под влиянием физической нагрузки / С. П. Голышенкова, М. В. Лапшина // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 1. — С. 77—82.
46. Гомазков, О. А. Состояние эндотелия и его функции / О. А. Гомазков // Мед. газета. — 2000. — № 5. — С. 11—12.
47. Гребенева И.В. Качество жизни детей, страдающих бронхиальной астмой. Необходимость образовательных программ// Материалы научно-практической конференции по болезням органов дыхания: диагностика, лечение, профилактика. М. - 1999. - с. 13.
48. Грибанов, Г. А. Липидный состав и функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови человека / Г. А. Грибанов, И. В. Меньшиков, Л. В. Бедулева // Иммунология. — 2004. — № 5. — С. 268—271.
49. Громов И. А., Намазова Л. С., Семикина Е. Л. Особенности иммунного ответа и принципы проведения иммунотерапии при atopической бронхиальной астме у детей. // Справочник педиатра, — 2008, — №1. — С. 421.
50. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1990. — 176 с.
51. Гущин, И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И. С. Гущин. — М. : Фармарус Принт, 2000. — 168 с.
52. Денисова А Р , Геппе Н А, Колосова Н Г, Бабушкина Н Г // Гибкий подход к комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // Научно-практический журнал Союза педиатров России. «Вопросы современной педиатрии», 2006г, том 5 №1 — С 823.
53. Диагностика нарушений реологических свойств крови, центральной и мозговой гемодинамики у детей грудного возраста с осложненной пневмонией / Р. Р. Шиляев [и др.] // Педиатрия. — 1992. — № 4. — С. 24—29.

54. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
55. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии / С. В. Петричук [и др.]. — М., 2005. — 74 с.
56. Дизрегуляторная патология : рук-во для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский [и др.]. — М. : Медицина, 2002. — 630 с.
57. Друзья или враги. Активные формы кислорода / Д. Б. Зоров [и др.] // Биохимия. — 2005. — Т. 70, вып. 2. — С. 265—272.
58. Евстигнеев А.Р., Уральский В.Н., Картелишев А.В. (ред). Современные возможности лазерной медицины и биологии. В.-Новг.-Калуга. 2006. 236 с.
59. Емельянов, А. В. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / А. В. Емельянов // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 21. — С. 1386—1392.
60. Есимова, И. Е. Состояние липидной фазы мембраны мононуклеарных клеток крови при туберкулезе легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Есимова Ирина Евгеньевна— Томск, 2007. — 24 с.
61. Ефимова, Е. Г. Низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение в лечении хронического обструктивного бронхита (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Ефимова Елена Геннадьевна — Обнинск, 2003. — 44 с.
62. Ефремова О.С. Система дифференцированных реабилитационных мероприятий// Автореф. дисс. . канд. мед. наук. М. - 1995. - 23 с.
63. Задиоченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В. С. Задиоченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // РМЖ. Кардиология. — 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11—16.
64. Зайцева, О. В. Небулайзеры в лечении заболеваний органов дыхания у детей /О. В. Зайцева, С.В. Зайцева // РМЖ. — 2013. - №25. — С. 1228.

65. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Автореф. дисс. докт. мед. наук.— М., 2001.—38 с.
66. Зайцева, О.В., Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии// Вопросы современной педиатрии, том 10, №6, 2011г, - 8с.
67. Зайцева, О.В., Муртазаева О.А. Современные аспекты терапии бронхиальной астмы у детей// «Дыхание» №2, 2012г,- с 15-22.
68. Здоровье, болезнь и лекарство / И. И. Балаболкин, С. В. Петричук, С. В. Хрущев, Г. В. Яцык ; под ред. Р. П. Нарциссова. — М., 1999. — 56 с.
69. Захарченко С.В. Иммуномодулирующий и противорецидивные эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении лёгкой бронхиальной астмы у детей.: Автореф.дисс.канд.мед.наук. М. -2005. - 18с.
70. Зенков, Н. К. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Успехи современной биологии. — 2003. — № 3. — С. 286—285.
71. Значение энергетического обмена в патогенезе и лечении ночного энуреза у детей и подростков / Е. Л. Толмачева [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 117—121.
72. Золотарева, Т. А. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Т. А. Золотарева, А. Я. Олешко, Т. И. Олешко // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2001. — № 3. — С. 3—5.
73. Иванова, А. С. Состояние эритроцитарной системы белых крыс при длительной нитритной интоксикации / А. С. Иванова, О. А. Пахрова, С. Б. Назаров // Гигиена и санитария. — 2004. — № 1. — С. 58—60.
74. Иванова, Н. В. Функциональное состояние эритроцитов при анемии у детей в районах с повышенной антропогенной нагрузкой / Н. В. Иванова, Н.

- И. Аверьянова, В. М. Аксенова, Н. В. Зайцева // Рос. педиатрический журн. — 2002. — № 5. — С. 24—27.
75. Изменение структурно-функциональных свойств клеток белой крови при бронхиальной астме у детей / Л. Б. Воронина [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. — 2005. — Т. 10, прил. — С. 33.
 76. Изменение чувствительности лейкоцитов к ингибирующему влиянию CO_2 на генерацию ими активных форм кислорода у больных бронхиальной астмой / И. Г. Даниляк [и др.] // Терапевт. арх. — 1995. — № 3. — С. 23—25.
 77. Ингаляционный оксид азота при первичной легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода / С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. — 2001. — № 4. — С. 34—39.
 78. Исследование механизмов хронического воспаления при аллергических заболеваниях у детей: центральная роль моноцитов/макрофагов / Е. С. Нишева [и др.] // Педиатрия. — 2001. — № 5. — С. 9—14.
 79. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2003. - № 3. - С. 9-16.
 80. Караулов, А. В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением полиоксидония / А. В. Караулов, Н. Е. Самойлова, Д. В. Кокушков // Иммунология и клиническая иммунология. — 2007. — Т. 28, № 2. — С. 93—95.
 81. Кароли, Н. А. Изменения функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Пульмонология. — 2001. — № 2. — С. 13—17.
 82. Киняйкин, А. П. Изменения гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / А. П. Киняйкин // 10-й

- Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — СПб., 2000. — С. 333.
83. Китаев, М. И. Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой: влияние высокогорной климатотерапии / М. И. Китаев, Д. М. Мирбакиева, Н. Н. Бримкулов // Пульмонология. — 1995. — № 4. — С. 71—75.
 84. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания / О. П. Макарова [и др.] // Пульмонология. — 2001. — № 2. — С. 63—68.
 85. Клинико-функциональные критерии тяжести бронхиальной астмы у детей и эффективности базисной терапии / И. И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. — 2001. — № 5. — С. 4—9.
 86. Клинико-цитологические параллели при обострении бронхиальной астмы / С. И. Овчаренко [и др.] // Терапевт. арх. — 1992. — № 1. — С. 57—58.
 87. Клинический патоморфоз эритроцита : атлас / В. В. Новицкий [и др.]. — Томск : Изд-во [Томского университета](#) ; М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 208 с.
 88. Ключева, М. Г. Бронхиальная астма у подростков: нейровегетативные и психосоматические особенности, реабилитационные программы, прогноз : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ключева Марина Геннадьевна — Иваново, 2004. — 40 с.
 89. Княжеская Н.П., Потапова М.О. Пролонгированный β 2-агонист формотерол (форадил) в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая фармакология. 2002. -№3.- С. 36-38.
 90. Козырицкая Д. В., Огородова Л. М., Деев И. А., Екимовских А. В. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем.// педиатрия.-2007.-т.86.-№4.-С.9-13.
 91. Козинец Г.И., Стуклов Н.И. Исследование системы гемостаза в современной лаборатории //Клиническая лабораторная диагностика. 2007. — №9 — С. 52—53.

92. Козловская, Н. А. Дисфункция тромбоцитов и исходы беременности при гестационном обострении хронического гломерулонефрита / И. Е. Тареева, М. Ю. Крылова // Терапевт. арх. — 1999. — № 6. — С. 43—45.
93. Количественное определение компонентов адениловой системы в тромбоцитах / Л. А. Гущина, Г. В. Кудрявцева, С. А. Макаров, И. Г. Стрижак // Лаб. дело. — 1984. — № 4. — С. 223—225.
94. Короткова Е.И. Эффективность магнитоинфракрасной лазерной терапии атопической бронхиальной астмы у детей.: Автореф.дисс.канд.мед.наук. Пермь. — 2005. -22с.
95. Кудрявцева, А. В. Факторы риска развития атопической бронхиальной астмы тяжелого течения у детей / А. В. Кудрявцева, И. И. Балаболкин // 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — Новосибирск, 1996. — С. 342.
96. Кузнецова, О. В. Функциональные свойства лейкоцитов и коррекция их отклонений у детей с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кузнецова Оксана Владимировна. — Иваново, 2002. — 20 с.
97. Кухтинова Н. В., Кондюрина Е. Г., Шмидт С. М. Роль атопии и инфекции в клинике бронхиальной астмы у детей.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2008.-№1.-С.49-50.
98. Кузьменко, Г. Н. Клиническое значение нарушений регуляции функций эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданов, С. Б. Назаров // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 22—27.
99. Кузьмичева, Л. В. Изменение фосфолипидного состава мембран лимфоцитов при бронхолегочных заболеваниях / Л. В. Кузьмичева, Р. Е. Киселева, О. С. Новожилова // Иммунология. — 2005. — № 6. — С. 304—308.
100. Лаврова, А. Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А. Е. Лаврова // Рос. педиатрический журн. — 2000. — № 3. — С. 42—47.

101. Лаптев, Е. В. Хрономедицинские особенности неотложных состояний при бронхиальной астме / Е. В. Лаптев, Е. А. Вострикова // Бюл. СО РАМН. — 2003. — № 32. — С. 118—121.
102. Лев, Н. С. Особенности бронхиальной астмы у детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Н. С. Лев // 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — М., 1997. — С. 76.
103. Лев, Н. С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме у детей / Н. С. Лев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 4. — С. 48—51.
104. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. № 2. С. 19.
105. Лимфатическая система в механизме окислительного гомеостаза при моделировании циркуляторных нарушений и их коррекции низкоэнергетическим лазерным излучением / Т. А. Асташова, Ю. А. Анцырова, О. В. Казаков, С. В. Морозов // Бюл. СО РАМН. — 2005. — № 1 (15). — С. 74—78.
106. Линькова, Ю. А. Изменения структурно-функциональных свойств тромбоцитов и их коррекция при атопической бронхиальной астме у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Линькова Юлия Александровна. — Иваново, 2005. — 24 с.
107. Литвинов, Р. И. Современные ингибиторы функции тромбоцитов / Р. И. Литвинов // Казанский медицинский журн. — 2004. — Т. 85, № 2. — С. 125—135.
108. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика / И. Г. Малкина-Пых. — М. : Эксмо, 2008. — 1021 с.

109. Малкоч, А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1—2. — С. 36.
110. Малявин, А. Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы / А. Г. Малявин // Пульмонология. — 2000. — № 4. — С. 36—43.
111. Маринич, В. В. Особенности спектра сенсibilизации и состояние иммунной системы у детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Маринич Виталий Владимирович — Смоленск, 2004. — 24 с.
112. Маркеры воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей / Т. В. Спичак [и др.] // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 86—89.
113. Марков, Х. М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х. М. Марков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 4. — С. 43—47.
114. Матюшичев, В. Б. Существует ли дыхательная функция тромбоцитов крови человека? / В. Б. Матюшичев, В. Г. Шамратова, Д. Р. Гуцаева // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 1. — С. 65—69.
115. Малявин А.Г., Ермолаева О.А. Клинико-иммунологическая эффективность неинвазивной гемолазеротерапии детей, страдающих бронхиальной астмой // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. №3. — 2006. -с. 9-11.
116. Маянский, Д. Н. Патогенез бронхиальной астмы / Д. Н. Маянский // Терапевт. арх. — 1995. — № 12. — С. 77—80.
117. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина, механизмы и защитные эффекты. М. - 2003.

118. Медников, Б. Л. Состояние гемостаза у больных острой пневмонией молодого возраста / Б. Л. Медников // Клиническая медицина. — 1996. — № 9. — С. 71—76.
119. Мельник, В. А. Состояние функций полиморфно-ядерных нейтрофилов при atopических дерматитах у детей / В. А. Мельник, Л. И. Слюсарь, Е. И. Беседина // Аллергические заболевания у детей: современные проблемы диагностики, терапии и реабилитации : матер. науч.-практ. конф. — Новосибирск, 1998. — С. 23—30.
120. Меньшикова, Е. Б. Окислительный стресс при воспалении / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков // Успехи совр. биологии. — 1997. — Т. 117, вып. 2. — С. 155—171.
121. Мещеряков, В.В. Диагностика бронхиальной астмы в первичном звене детского здравоохранения / В.В.Мещеряков, Е.Ю.Маренко, А.М.Маренко // Педиатрия. — 2007. — №4. — С. 62-66.
122. Мещеряков, В. В. Клиническая характеристика дебюта бронхиальной астмы у детей / В. В. Мещеряков, Е. Ю. Маренко, А. М. Маренко // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. / под ред. акад. А. Г. Чучалина. — М. : ДизайнПресс, 2009. — С. 79.
123. Мизерницкий Ю. Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей. // Конспект врача. — Вып.24 (1348). — С. 8-9.
124. Минеев, В. Н. Клеточные и субклеточные механизмы влияния лазерной фотомодификации при бронхиальной астме (обзор литературы) / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина // Folia Otorhinolaryng. Respir. — 2002. — Vol. 8, № 3—4. — Р. 68—76.
125. Минеев, В. Н. Мембрано-рецепторные нарушения в адренергической и гистаминергических системах при перекисном воздействии у больных бронхиальной астмой / В. Н. Минеев, И. И. Нестерович, В. В. Иванова // Терапевт. арх. — 2000. — № 3. — С. 16—20.

126. Минеев, В. Н. Поверхностная архитектоника и цитоскелет эритроцитов и их модуляция адренэргическими агентами при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева // Терапевт. арх. — 2004. — № 3. — С. 12—17.
127. Минеев, В. Н. Повышение клеточной чувствительности к глюкокортикоидным гормонам при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина // Аллергология. — 2004. — № 4. — С. 39—41.
128. Минеев, В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембранорецепторной патологии / В. Н. Минеев // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2005. — № 3. — С. 68—85.
129. Минеев, В. Н. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергического континуума / В. Н. Минеев, И. И. Нестерович, Ю. Д. Рабик // Медицинский академический журн. — 2006. — № 2. — С. 97—101.
130. Мишланов, В. Ю. Липид высвобождающая способность лейкоцитов как фактор противoinфекционной защиты у больных пневмонией / В. Ю. Мишланов, П. Н. Барламов, Н. С. Морозова // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. ; под ред. акад. А. Г. Чучалина — М. : ДизайнПресс, 2011. — С. 213.
131. Морозова, В. Т. Эритроциты: структура, функции, клинко-диагностическое значение / В. Т. Морозова, С. А. Луговская, М. Е. Почтарь // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 10. — С. 21—35.
132. Морфоденситометрия клеток крови — новое направление диагностических и прогностических исследований у детей / С. В. Петричук, В. М. Шищенко, З. Н. Духова, И. В. Писарева // Клин. лаб. диагностика. — 2004. — № 9. — С. 40—46
133. Морфометрия и электрофоретическая подвижность эритроцитов больных бронхиальной астмой при лечении внутривенным лазерным облучением крови / Т. Г. Сарычева, Э. Б. Цыбжитова, О. В. Попова, О. В. Александров // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 3. — С. 13—14.

134. Мосягина, Е. Н. Эритроцитарное равновесие в норме и патологии / Е. Н. Мосягина. — М. : Гос. изд-во мед. лит., 1969. — 271 с.
135. Мурзова, О. А. Ферментативная активность нейтрофилов и моноцитов у детей, больных бронхиальной астмой / О. А. Мурзова, В. И. Григанов // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 38—41.
136. Назарова, Н. В. Состояние тромбоцитарного и эритроцитарного звеньев гемостаза у детей при бронхиальной астме / Н. В. Назарова // Педиатрия. 1999. — № 9. — С. 43—46.
137. Намазова-Баранова, Л.С. Неконтролируемая бронхиальная астма у детей. //Педиатрическая фармакология. – 2009. -№4. – С.106-111
- 138.Намазова-Баранова, Л.С.Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей/ Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Ревякина, И.И. Балаболкин/ Педиатрия. 2000. - № 1. - С. 56-65.
- 139.Намазова-Баранова, Л.С., Вознесенская Н.И., Торшхоева Р.М., Эфендиева К.Е, Левина Ю.Г. Эпидемиология и профилактика аллергических болезней и бронхиальной астмы на современном этапе // Вопр. совр. педиатр. 2004. - Т.3, № 4. - С. 66-70.
140. Намазова-Баранова, Л.С. Аллергия у детей: от теории - к практикеб [монография] /под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010-2011. – 668 с
141. Нарциссов, Р. П. Цитохимическая экспертиза качества жизни / Р. П. Нарциссов // Пути развития педиатрии. — Дубна, 1993. — С. 128—133.
142. Нарциссов, Р. П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии (лекция) / Р. П. Нарциссов // Вестн. Гиппократ. — 1998. — № 1. — С. 10—26.
143. Незабудкин, С. Н. Гиперреактивность бронхов и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой / С. Н. Незабудкин, Т. И. Антонова, А. В. Ростова // Иммунология и аллергология. — 2008. — № 4. — С. 4—11.

144. Никитина, Н. М. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с гемореологическими нарушениями / Н. М. Никитина, В. Ф. Киричук, А. Н. Егорова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 2 (10). — С. 33—37
145. Никитин А. В. Клиническая эффективность применения направленного низкоинтенсивного лазерного излучения на область проекции надпочечников у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2006. — Т. 78. № 3. — С. 39-40.
146. Новицкий, В. В. Роль изменений эритроцитов при хронических окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей / В. В. Новицкий, А. Г. Соколов, Н. В. Рязанцева // Клин. медицина. — 2000. — № 6. — С. 36—39.
147. Новицкий, В. В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции / В. В. Новицкий, И. В. Рязанцева // Дисрегуляторная патология. — М. : Медицина, 2002. — С. 395—406.
148. Новые возможности цитохимического анализа в оценке состояния здоровья ребенка и прогнозе его развития / В. М. Шищенко, С. В. Петричук, З. Н. Духова, В. В. Крепец. — М., 1998. — С. 96—101.
149. О «кэппинг» эффекте В-лимфоцитов при полиорганных atopических заболеваниях у детей / Г. М. Чистяков [и др.] // Педиатрия. — 1993. — № 5. — С. 9—11.
150. О бронхообструктивном синдроме при бронхоэктазиях / В. В. Бондарчук, О. В. Коровина, С. А. Собченко, В. Н. Минеев // Терапевт. арх. — 2004. — № 12. — С. 51—53.
151. Обоснование практического использования янтарной кислоты при кислородном голодании у пожилых людей / Е. И. Маевский [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. VI Российского национального конгресса. — М., 1999. — С. 363.

152. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии //Пульмонология. 2003. - №3 - с. 105-109
153. Одинаково ли биологическое действие различных форм янтарной кислоты? / Е. И. Маевский [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. VI Российского национального конгресса. — М., 1999. — С. 463.
154. Озерская, И. В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И. В. Озерская, Н. А. Геппе, У. С. Малявина // Лечащий врач. — 2011. — № 9. — С. 4—7.
155. Оксидативный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 2007. — № 1. — С. 30—36.
156. Основы аналитической токсикологии. / Р. Дж. Фланаган [и др.]. — Женева : ВОЗ, 1997. — 7 с.
157. Основы рационального питания ребенка первого года жизни, заболевания органов пищеварения и органов дыхания у детей : учеб.-метод. пособие по детским болезням. — Ч. 1. / Т. Г. Маланичева [и др.]. — Казань : Медицина, 2009. — 208 с.
158. Остроносова, Н. С. Эффективность лазеротерапии при реабилитации больных бронхиальной астмой / Н. С. Остроносова // Лазер и здоровье — 99 : матер. Междунар. конгр. — М., 1999. — С. 371—372.
159. Оценка ответа на терапию у больных ХОБЛ / Е. В. Кочетова [и др.] // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. / под. ред. акад. А. Г. Чучалина. — М. : ДизайнПресс, 2009. — С. 371.
160. Переверзева, Н. Ю. Оценка бронхиальной проходимости по данным кривой поток — объем у детей, больных бронхиальной астмой / Н. Ю. Переверзева, Н. С. Ширяева, Б. П. Савельева // Педиатрия. — 1993. — № 6. — С. 40—43.

161. Перекисное окисление липидов и активность АТФаз в синаптосомальных и митохондриальных фракциях мозга при гипоксии / Ф. И. Джафаров [и др.] // *Вопр. медицинской химии.* — 1999. — Т. 35. — С. 51—66.
162. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных с обструктивной и необструктивной патологией легких / Е. С. Коголенко [и др.] // *5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме.* — М., 1995. — С. 161.
163. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 / Т. Н. Субботина [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* — 2004. — № 5. — С. 20—33.
164. Петричук, С. В. Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии / С. В. Петричук, В. М. Шищенко, З. Н. Духова // *Митохондрии в патологии.* — Пущино, 2001. — С. 19—20.
165. Петрищев, Н. И. Влияние нарушений функциональной активности тромбоцитов на состояние микроциркуляции в легких и функцию внешнего дыхания у больных аспириновой астмой / Н. И. Петрищев // *Терапевт. арх.* — 1993. — № 3. — С. 12—15.
166. Петрова, И. В. Анализ причин, усугубляющих течение бронхиальной астмы в детском возрасте / И. В. Петрова, А. В. Богданова, Е. В. Бойцова // *7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме.* — М., 1997. — С. 355.
167. Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Аликова О.А. Сравнительная эффективность монтелукаста и кромогликата натрия у детей с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести// *Аллергология.* - 2000г.-№3.-с.17-22.
168. Потапов А.С., Чернышова Л.А. Применение низкоинтенсивных лазеров в педиатрии // *Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О.К. Скобелкина.* М., 1997. с. 156-173.

169. Пособие по изучению адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов / А. Л. Берковский [и др.]. — М. : Медицина, 1999. — 28 с.
170. Прахин, Е. И. Липиды плазматических мембран и липидные медиаторы воспаления у детей с atopическими заболеваниями — роль в патогенез и возможные пути коррекции / Е. И. Прахин, С. Ю. Терещенко // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 82—88.
171. Практическая пульмонология детского возраста (справочник)/Под ред. Таточенко В.К. —М.,2000. — 268с.
172. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич [и др.] // Кардиология. — 2000. — № 11. — С. 24—27.
173. Применение экстракорпорального магнитолазерного инфракрасного и ультрафиолетового облучения крови у больных хроническим бронхитом с обструктивным синдромом / Ю. В. Алексеев [и др.] // Лазеры и аэроионы в медицине : сб. докл., статей, сообщений и исследований. — Калуга ; Обнинск, 1997. — С. 40.
174. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения /под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып.2., М., 2002. 204 с.
175. Пучиньян, Д. М. Типы регулирования функционального состояния системы гемостаза / Д. М. Пучиньян // Физиология человека. — 1995. — № 2. — С. 99—103.
176. Ребров, А. П. Изменения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности сосудов у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами / А. П. Ребров // Пульмонология. — 1999. — № 3. — С. 43—47.
177. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б. И. Гельцер, Л. Е. Кривенко, В. А. Невзоров, П. А. Лукьянов // Терапевт. арх. — 2000. — № 3. — С. 46—50.

178. Решетова, Т. Г. Метаболическая и респираторная функции легких при бронхиальной астме у детей (клинико-функциональные сопоставления, диагностика, реабилитация) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Решетова Татьяна Геннадьевна. — Иваново, 2003. — 44 с.
179. Розина, Н. Н. Хронические заболевания легких у детей / Н. Н. Розина, Ю. Л. Мизерницкий. — М. : Практика, 2011. — 224 с.
180. Роль ионов магния и кальция в патогенезе бронхиальной астмы / Г. Б. Федосеев [и др.] // Клин. медицина. — 1995. — № 5. — С. 47—51.
181. Роль окислительного стресса и антиоксидантной системы в патогенезе врожденных пороков сердца / Н. П. Котлукова [и др.] // Педиатрия. — 2009. — № 1. — С. 24—28.
182. Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии / С. Ю. Машина [и др.] // Известия РАН. Серия биологическая. — 2001. — № 5. — С. 579—587.
183. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы / С. Б. Болевич [и др.] // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С. 18—24.
184. Рудык У.В. Роль сопутствующих заболеваний при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме. Автореф. дисс.канд.мед.наук. Томск. -2006. 28 с.
185. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. — М., 2005. — 52 с.
186. Рыбальченко Я.Н. Клиническое значение вирусно-бактериальной инфекции при бронхиальной астме у детей.: Автореф.дисс.кан.мед.наук. Хабаровск. 2002. - 21с.
187. Рылеева, И. В. Бронхиальная астма у детей с бытовой сенсibilизацией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Рылеева. — М., 1992.
188. Рязанцева, Н. В. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эритроцитов при шизофрении / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Журн. неврологии и психиатрии. — 2002. — № 6. — С. 36—42.

189. Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Успехи физиол. наук. — 2004. — № 1. — С. 53—65.
190. Рязанцева, Н. В. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е. А. Степовая, С. Б. Ткаченко // Арх. патологии. — 2004. — № 3. — С. 53—61.
191. Саложин, К. В. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии / К. В. Саложин, Е. А. Насонов, Ю. Н. Беленков // Терапевт. арх. — 1992. — № 3. — С. 150—157.
192. Сарычева, Т. Г. Морфофункциональная характеристика эритрона в норме (обзор литературы) / Т. Г. Сарычева, Г. И. Козинец // Клин. медицина. — 2001. — № 5. — С. 3—8.
193. Семина Н.Ю., Ширяева И.С., Савельева Б.П. Влияние физической нагрузки на бронхиальную проходимость у детей, больных бронхиальной астмой//Педиатрия. №3. - 1993. - с. 12-14.
194. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001.
195. Серебрякова, Е. Н. Функциональное состояние эритроцитов у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом / Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников, С. Л. Сашенков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 23.
196. Система эритрона при воздействии на организм окислов азота / Д. А. Шмаров, Т. И. Воробьева, И. А. Лапотников, Г. И. Козинец // Терапевт. арх. — 2000. — № 7. — С. 57—59.
197. Скобелкин О.К. (Загл. ред.) Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. М., 1997. 302 с.
198. Скупченко, В. В. Экспериментальное и клиническое применение лазерного излучения в коррекции репаративного морфогенеза / В. В. Скупченко

- ко, Е. С. Милюдин // Лазер и здоровье — 99 : матер. Междунар. конгр. — М., 1999. — С. 481—482.
199. Смирнов, И. Е. Изменения метаболизма арахидоновой кислоты при atopических болезнях у детей / И. Е. Смирнов // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 25—27.
 200. Смоленов, И. В. Подходы к диагностике заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами / И. В. Смоленов, Н. А. Смирнов // Consilium Medicum. — 2001. — Прил. — С. 21—24.
 201. Смолкин, Ю. С. Процесс сборки иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов при внелегочных формах поллинозов у детей / Ю. С. Смолкин, Т. В. Виноградова, Д. В. Стефани // Педиатрия. — 1993. — № 5. — С. 53—55.
 202. Соколова, Л. В. Двухлетний опыт применения Ксолара (омализумаба) у детей с тяжелой бронхиальной астмой / Л. В. Соколова, С. Э. Цыпленкова, Л. В. Сорокина, Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — Вып. 10. — М., 2010. — С. 180—183.
 203. Сорокина, Л. Н. Исследование изменений мембрано-рецепторных особенностей эритроцитов в условиях фотомодифицирующего действия лазерного излучения низкой интенсивности при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сорокина Лада Николаевна — СПб., 2003. — 20 с.
 204. Состояние клеточных мембран при бронхообструктивном синдроме у детей / В. Н. Ослопов [и др.] // Казанский медицинский журн. — 2004. — Т. 85, № 2. — С. 85—89.
 205. Состояние перекисного окисления липидов, процессов катаболизма клеточных рецепторов при бронхиальной астме и хроническом бронхите / М. Н. Москалев [и др.] // 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — М., 1995. — С. 164.
 206. Старостина Л.С., Геппе Н.А., Малышев В.С. / Сравнение данных компьютерной бронхофонографии у детей раннего возраста в норме и при раз-

- личных заболеваниях ЛОР-органов // Тезисы VII Московской Ассамблеи «Здоровье Столицы» - 2008 - с.215-216.
207. Стеблецова, Е. Е. Обоснование реабилитационных мероприятий при бронхиальной астме у детей с позиций изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Стеблецова Елена Евгеньевна. — Иваново, 2001. — 24 с.
208. Студеникин, М. Я. Аллергические болезни у детей : рук-во для врачей / М. Я. Студеникин. — М. : Медицина, 1998.
209. Судаков, К. В. Функциональная система, определяющая оптимальный уровень эритроцитов в организме / К. В. Судаков, Ю. М. Захаров // Клин. медицина. — 2002. — № 4. — С. 4—11.
210. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста.//М,- 2006 .-250 С.
211. Телегин А.А. Сравнительная эффективность некоторых видов лазерного излучения в комплексной терапии хронического обструктивного бронхита.: Авто-реф.дисс.канд.мед.наук. Воронеж. —2004. —22с.
212. Терещенко, С. Ю. Особенности структуры плазматических мембран при атопических заболеваниях у детей, роль в патогенезе / С. Ю. Терещенко // Бюл. СО РАМН. — 2003. — № 2 (108). — С. 36—40.
213. Тихомирова К.С., Алиева И.З., Чалая Е.Н. Галотерапия в комплексе курортного лечения детей, больных бронхиальной астмой // Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК. 1993. №4. с.10-12.
214. Тин, И. Ф. Клинические и цитоморфометрические особенности течения хронической гастродуоденальной патологии у детей на фоне лазеротерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тин Ирина Феликсовна — М., 2002. — 22 с.
215. Титов, В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогенны) как причина воспаления / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2004. — № 5. — С. 3—10.

216. Тканевая инсулинорезистентность и функциональное состояние эндотелия крупных сосудов у больных артериальной гипертонией / Ф. М. Байрамгулов [и др.] // Терапевт. арх. — 2002. — № 12. — С. 24—26.
217. Тринберг, Н.Б. Анализ и прогнозирование микроангиопатий и кардиогемодинамического ремоделирования при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тринберг Наталья Борисовна — Астрахань, 2011. — 24 с.
218. Торшехоева Р.М. Лечение детей с бронхиальной астмой, резистентной к традиционной медикаментозной терапии//Вопр.совр.педиатрии.2008. — Т.7. —№1. —с. 143—144.
219. Тромбоцитарный оксид азота у детей с болезнями почек / С. С. Паунова [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 7—9.
220. Туркина, Т. И. метаболические аспекты патологии эритроцитарных мембран у детей, больных муковисцидозом / Т. И. Туркина, С. Ю. Семькин, Т. Ю. Капустина // Педиатрия. — 2010. — № 4. — С. 36—39.
221. Ультраструктура эритроцитов в норме и при патологии: морфологические феномены, клинические аспекты / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е. А. Степовая, С. Б. Ткаченко // Морфология. — 2004. — Т. 126, № 5. — С. 48—51.
222. Участие тетрагидробиоптерина в локальном изменении эндотелийзависимого расслабления сосудов при легочной гипертензии // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — № 89 (12). — С. 1516—1522.
223. Фазлыев, М. М. Исследование структурно-метаболических свойств эритроцитов у больных системными васкулитами / М. М. Фазлыев, А. Ж. Гильманов // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 5. — С. 34—37.
224. Фактор активации тромбоцитов и их функциональное состояние у детей с атопической и смешанной формой бронхиальной астмы / И. И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. — 1996. — № 2. — С. 19—23.

225. Фармакоэпидемиология бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. — 2001. — Прил. — 20 с.
226. Федорова, М. Ю. Диагностика и прогноз формирования клинических вариантов лимфатизма у детей раннего возраста : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Федорова Мария Юрьевна. — Иваново, 2000. — 238 с.
227. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев // Российский . — 1998. — № 6.
228. Федосеев Г. Б., Петрова М. А., Трофимов В. И., Углева Е. М. Возможности доклинической диагностики и математического прогнозирования риска возникновения бронхиальной астмы.// Аллергология. — 2005. — №2. —С 35-39.
229. Ферментный статус лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Е. Г. Цимбалова, А. С. Потапов, В. М. Шищенко, С. В. Петричук // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : матер. III Российского конгресса. — М., 2004. — С. 617.
230. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология / Р.М. Хаитов. М.: Медпресс — информ, 2002. — 623 с.
231. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Архипова Т.У. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC// Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2001. — № 9. — с. 58-69.
232. Хитров, Н. К. Физиология и биохимия воспаления / Н. К. Хитров // Воспаление / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. — М. : Медицина, 1995. — С. 39—97.
233. Хомерки, С. Г. Лектинииндуцированная агрегация нейтрофильных гранулоцитов до и после облучения гелий-неоновым лазером / С. Г. Хомерки, А. А. Кубатиев, В. П. Шляпиков // Гематология и трансфузиология. — 1993. — № 7. — С. 26—28.

234. Цыпленкова, С. Э. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергического воспаления дыхательных путей у детей / С. Э. Цыпленкова, Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология. — 2007. — № 4. — С. 69—78.
235. Черняков Г.М., Намазова Л.С. Проблемы и перспективы использования немедикаментозных методов в терапии бронхиальной астмы у детей //Вопр.совр.педиатрии. —2008. —Т.7. —№1. —с.140—142.
236. Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинико-патогенетическое обоснование// Пульмонология. 2006. — №2. — с. 121—127.
237. Черняк И.Д. Бронхиальная астма у детей: семейные психовегетативные нарушения, их диагностика и пути коррекции.: Автореф.дисс.канд.мед.наук. Саратов. —2003. —23с.
238. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния / А. Г. Чучалин // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 5 (149). — С. 232—236.
239. Чучалин, А. Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Атмосфера. — 2001. — № 1 (2). — С. 2—7.
240. Чучалин, А. Г. Тяжелая бронхиальная астма // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 12. — С. 482—486.
241. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. — М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 1998. — 512 с.
242. Шаповалова, Т. Г. Состояние гемостаза и сократительной функции миокарда у больных бронхиальной астмой / Т. Г. Шаповалова // 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. — М., 2001. — С. 61.
243. Шитикова, А. С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов / А. С. Шитикова // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. — СПб., 1999. — С. 49—53.

244. Шугунова М.Т. Диагностические критерии и терапевтическая коррекция гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой// Дисс. . канд. мед. наук. М. - 1995. - 112 с.
245. Щекотов, В. В. Гипервентиляция как фактор риска эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В. В. Щекотов, П. Н. Барламов, П. И. Урбан // Медицинский альманах. — 2011. — № 3 (16). — С. 76—77.
246. Щукин, Ю. В. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляций предсердий / Ю. В. Щукин, А. О. Рубаненко, Л. В. Лимарева // Медицинский альманах. — 2011. — № 3 (16). — С. 123—126.
247. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф. Т. Агеев [и др.] // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 3, №2. — С.61—65.
248. Эндотелин-1 в развитии легочной гипертензии и ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов, О. В. Мельниченко, И. С. Круглова // Медицинский альманах. — 2011. — № 3 (16). — С. 120—122.
249. Эритроциты и злокачественные новообразования / В. В. Новицкий [и др.]. — Томск : STT, 2000. — 288 с.
250. Яковлева, О. Я. Влияние эндогенных факторов и физической нагрузки на формирование влаговыведения и детоксикации легкими / О. Я. Яковлева, Е. В. Тертышная // Терапевт. арх. — 1991. — № 12. — С. 11—14.
251. Якунина, Л. М. Состояние гемостаза у детей с неспецифическим язвенным колитом / Л. М. Якунина // Гематология и трансфузиология. — 2004. — № 4. — С. 30—32.
252. Ястребов, Г. Н. Метод выделения тромбоцитов для изучения липидного состава / Г. Н. Ястребов // Лаб. дело. — 1995. — № 2. — С. 93—94.

253. Alpha 4-integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hypersponsiveness in sheep / W. Abraham [et al.] // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93. — P. 776—787.
254. Ames, B. N. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging / B. N. Ames, H. Atamna, D. W. Killilea // Mol. Aspects. Med. — 2005. — Aug-Oct, vol. 26 (4—5). — P. 363—378.
255. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype// J Allergy Clin Immunol. —2007. 119(3). - p. 604-610.
256. Barnes, P. J. NO or no NO in asthma? / P. J. Barnes // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 218—220.
257. Beneficial effect of T-type calcium channel blockers on endothelial function in patients with essential hypertension / T. Oshima [et al.] // Hypertens Res. — 2005. — Nov, vol. 28 (11). — P. 889—894.
258. Blackburn, C. The epidemiology of chronic bronchiology / C. Blackburn. — Geneva, 1974.
259. Blann, A. D. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? / A. D. Blann, D. A. Tarberner // Brit. J. Haematol. — 1995. — Vol. 90. — P. 244.
260. Boner A. Effect of intranasal corticosteroids on the hypo-thalamus-pituitary-adrenal axis in children// J. Allergy Clin. Immunol. 2001. - v. 108. - p. 32-39.
261. Bousquet, J. B. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / J. Bousquet, P. K. Jeffery // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 1720—1745.
262. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T., et al. Asthma: Physiology. Immunology, and Threatment. London: Academic Press; 2003. 3-25

263. Candidate genes and genomewide search in Italian families with atopic asthmatic children / G. Malerba [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 27—30.
264. Cassel, T. B. The role of mast cell mediators in the pathogenesis of allergic asthma / T. B. Cassel, Z. Marom // Ann. Allergy. — 1993. — Vol. 1. — P. 2—6.
265. Cellular distribution of bronchoalveolar lavage and peripheral blood in bronchial asthma / R. Aydilek [et al.] // XIV World Congress of Asthmology. — 1993. — Abstracts. — P. 1.
266. Ciebiada M, DuBuske L.M., Gorski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis// Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2006. - Novem. - Vol-97. - p. 664-671.
267. Crystal-Peters J., Neslusan C, Crown W.H. et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalization and emergency room visits// J. Allergy Clin. Immunol. 2002. - v. 109. - p. 57-62.
268. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? / M. Rattazzi [et al.] // J. Hypertens. — 2003. — Oct, vol. 21 (10). — P. 1787—1803.
269. Crivellatto, E. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation / E. Crivellatto, D. Ribatti // Current Drug Targets — Inflammation and Allergy. — 2005. — Vol. 4. — P. 9—11.
270. Custovic, A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease / A. Custovic, A. Simpson, A. Woodcock // Allergy. — 1998. — Vol. 53. — P. 115—120.
271. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma// Ther. Nov. - 2004. - 26(11). - p. 1895-1904.
272. Davies, M. J. Plaque Assuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina / M. J. Davies, A. C. Thomas // Br. Heart J. — 1995. — Vol. 53. — P. 363—373.

273. Determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by two approaches—capillary electrophoresis and GC/MS: an assay for in vivo oxidative DNA damage in cancer patients / S. Mei, Q. Yao, C. Wu, G. Xu // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2005. — Nov, vol. 15, № 827 (1). — P. 83—87.
274. Devalia, J. Airway epithelial cells and mediators of inflammation / J. Devalia, R. Davies // *Resp. Med.* — 1993. — Vol. 87. — P. 405—408.
275. Dhawan, V. Garlic supplementation prevents oxidative DNA damage in essential hypertension / V. Dhawan, S. Jain // *Mol. Cell. Biochem.* — 2005. — Jul, vol. 275 (1—2). — P. 85—94.
276. Differences in oxidative stress dependence between gastric adenocarcinoma subtypes / B. Bancel [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Feb, vol. 21, № 12 (7). — P. 1005—1012.
277. Dong, M. H. Gastroduodenal mucosal defense / M. H. Dong, J. D. Kaunitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2006. — Nov, vol. 22 (6). — P. 599—606.
278. Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentanoic acid supplementation on oxidative stress levels during pregnancy / H. Shoji, C. Franke, C. Campoy, M. Rivero // *Free Radical Researc.* — 2006. — Apr, vol. 40 (4). — P. 379—384.
279. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children / D. S. Pearlman [et al.] // *Clin Ther.* — 2000. — Vol. 22. — P. 732—747.
280. Effros R. M. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology / R. M. Effros // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 293—294.
281. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse pan-bronchiolitis / H. Oda [et al.] // *Chest.* — 1994. — Vol. 106. — P. 1116—1123.
282. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine / H. Yamauchi [et al.] // *Toxicol. Appl Pharmacol.* — 2004. — Aug, vol. 1, № 198 (3). — P. 291—296.
283. Exhaled NO as a screening tool for asthma in school children / A. Prasad [et al.] // *Respir. Med.* — 2006. — Jan, vol. 100 (1). — P. 167—173.

284. Faraci, F. M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F. M. Faraci, D. D. Heistad // *Physiol. Rev.* — 1998. — Vol. 78 (1). — P. 53—97.
285. Ferrence, P. R. Protecting children from passive smoking / P. R. Ferrence, M. J. Ashley // *BMJ.* — 2006. — Vol. 321. — P. 310.
286. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer / M. Valko [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 2006. — Mar, vol. 10, № 160 (1). — P. 1—40.
287. French P., Christie M.J. The reproducibility of the Childhood Asthma Questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4-16 years// *Quality of Life Research.* 1994. - 3(3). - p. 215-224.
288. Furukawa, C. Defective monocyte and polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in atopic disease / C. Furukawa, J. Altman // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 79, № 2. — P. 228—293.
289. Ganas, K. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma / K. Ganas, S. Loukides // *Respir. Med.* — 2001. — Vol. 95. — P. 649—654.
290. Geppe N.A., Farber I.M., Malyavina U.S., Kolosova N.G. Effect of the leukotriene-receptor antagonists and interval hypoxic trainings (IHT) at children with asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) // *Materials of European Respiratory Society Annual Congress*, volume 32, supplement 52, October 2008, p. 705.
291. Gibson PG, Powell H, Coughlan J et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
292. Guerci, B. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes / B. Guerci, A. Kearney-Schwartz // *Diabetes Metab.* — 2001. — Vol. 27. — P. 425—434.
293. Harrison, P. T. Creature comforts-living with mites and moulds / P. T. Harrison // *Clin. Exp. Allergy.* — 1999. — Vol. 29. — P. 148—149.
294. Hens G., Hellings P.W. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease// *Rhinology.* 2006. - 44. - p. 179-187.

295. Hogg, J. C. Leukocyte traffic in the lung / J. C. Hogg, C. M. Doerschuk // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 97—114.
296. Holgate S.T. Puddicombe S.M., Mullings R.E, Bucchieri F. et al. New Insights into Asthma Pathogenesis// *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2004. - V.16.- №5. — p. 196-201.
297. Hypercoagulable States: Fundamental Aspects, Acquired Disorders, and Congenital Thrombophilia / M. J. Seghatchian. — Boca Raton, 1996. — P. 2—7.
298. In vivo investigation of changes in biomarkers of oxidative stress induced by plant food rich diets / H. J. Thompson [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* — 2005. — Jul, vol. 27, № 53 (15). — P. 6126—6132.
299. Increased formation of oxidative DNA damage, 8- hydroxyl-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes / A. Matsui [et al.] // *Cancer Lett.* Apr 2005. — 151(1):87—95.
300. Increased levels of 8-hydroxy-2 — deoxyguanosine attributable to carcinogenic metal exposure among schoolchildren / R. H. Wong [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 2005. — Oct, vol. 113 (10). — P. 1386—1390.
301. Increased production of TGF-beta and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD / S. J. Hodge [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, № 2. — P. 495—499.
302. Inflammatory cells and adhesion molecules in BAL following allergen provocation in asthmatics / C. Gratziau [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6, Suppl. 17. — P. 753.
303. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. et al. Measuring Asthma Control//*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. - Vol. 162. - N. 4. - p. 1330-1334.
304. Kips, J. C. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? / J. C. Kips, R. A. Pauwels // *Clin. Exp. Allergy.* — 1999. — Vol. 29. — P. 1457—1466.

305. Knorr, A. B. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years / A. B. Knorr, L. M. Franchi, H. Bisgaard, J. H. Vermeulen // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108 (3). — P. 1—10.
306. Kolpakov, V. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth cells / V. Kolpakov, D. Gordon, T. J. Kulik // *Circul. Res.* — 1995. — Vol. 76. — P. 305—309.
307. Kubes, P. Nitric oxide modulates microvascular permeability / P. Kubes, D. N. Granger // *Amer. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. 611—615.
308. Lasher, T. F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone / T. F. Lasher // *Basic Research. Cardiol.* — 1993. — Vol. 88 (SI). — P. 15—24.
309. Lefer A. M. Nitric oxide: Nature's naturally occurring leukocyte inhibitor / A. M. Lefer // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95. — P. 553—554.
310. Loffredo, L. Imbalance between nitric oxide generation and oxidative stress in patients with peripheral arterial disease: effect of an antioxidant treatment / L. Loffredo, P. Pignatelli, R. Cangemi // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 44 (3). — P. 525—530.
311. Loscalzo J., Nitric oxide and its role in the cardiovascular system // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1995. — Vol 38. — P. 87-104.
312. Mackay, C. R. Cell. Adhesion in the immune system / C. R. Mackay, B. A. Imhof // *Immunol. Today*. — 1993. — Vol. 14. — P. 99—102.
313. Miller-Larson A. et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1455-1461.
314. Mechanism of grass-polleninduces asthma / C. Suphioglu [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 39. — P. 569—572.
315. Molecular immunobiology of macrophages: recent progress / S. Gordon [et al.] // *Current Opinion in Immunology*. — 1995. — Vol. 7. — P. 24—33.
316. Montuschi, P. Eicosanoids in breath condensate: new non- invasive biomarkers of airway inflammation / P. Montuschi, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16. — P. 36-39.

317. Mutius, E. The environmental predictors of allergic disease / E. Mutius // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 105. — P. 6—19.
318. Mutlu, G. M. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans / G. M. Mutlu, K. W. Garey // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 64. — P. 731—734.
319. Neutrophil sequestration and migration in localized pulmonary inflammation / G. P. Downey [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol. 147 — P. 168—176.
320. Nicholls, D. G. Mitochondria and neuronal survival / D. G. Nicholls, S. L. Buld // Physiological Rev. — 2000. — Vol. 80. — P. 315—360.
321. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoat-tractant protein I in cultured human endothelial cells / A. M. Zeiker [et al.] // Circ. Res. — 1995. — Vol. 76. — P. 980—986.
322. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1 / P. S. Tsao [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 97. — P. 934—940.
323. Nitric oxide reversibility inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells / R. Sarkar [et al.] // Circ. Res. — 1996. — Vol. 78. — P. 225—230.
324. Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubia S, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children// Pediatr Pulmonol. — Mar. 2006. - 41(3). -222-227.
325. Passarella, S. Laser in biochemistry and medicine / S. Passarella, E. Quagliariello, I. M. Catalano // Ital. J. Biochem. — 1980. — Vol. 29. — P. 463—464.
326. Pauwels, R. Bronchial hyperresponiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma / R. Pauwels, G. Joos // Clin. Allergy. — 1999. — № 18. — P. 317—321.
327. Pepine, C. J. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease / C. J. Pepine, D. S. Celermajer, H. Drexler. — Florida, 1998.

328. Peroni D, Bodini A, Miraglia Del Giudice M, et al. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens// *Allergy*. - Feb. 2005. - 60(2). - p. 206-210.
329. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl.39): 1-34
330. Perspectives in PAF research / P. Braguet [et al.] // *Pharm. Rev.* — 1993. — Vol. 39. — P. 97—145.
331. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies / G. Liccardi, M. Cazzola, M. D'Amato, G. D'Amato // *Respir. Med.* — 2000. — Vol. 94. — P. 1109—1118.
332. Plasma nitrotyrosine levels, antioxidant vitamins and hyperglycaemia / S. Bo [et al.] // *Diabet. Med.* Sep — 2005. — Vol. 22 (9). — P. 1185—1189.
333. Rajaratham, S. Macrophage responsiveness to laser therapy with varying frequencies / S. Rajaratham, P. Bolton, M. Dyson // *Laser Therapy*. — 1994. — Vol. 6. — P. 33.
334. Reddel HK, Jenkins CR, Marcs GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, Badcock C-A, Woolcock AJ. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000; 16: 226-235
335. Robey, E. T-cell activation: integration of signals from the antigen receptor and costimulatory molecules / E. Robey, J. Allison // *Immunol. Today*. — 1995. — Vol. 16, № 7. — P. 306—310.
336. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update / A. Cherubini [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* —2005. — Vol. 11 (16). — P. 2017—2032.
337. Rongen, G. A. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications / G. A. Rongen, P. Smits, T. Thien // *Neth. J. Med.* — 1994. — Vol. 44 (1). — P. 26—35.

338. Schiffrin, E. L. The endothelium of resistance arteries: physiology and role in hypertension / E. L. Schiffrin // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. — 1996. — Vol. 54 (1). — P. 17—25.
339. Schulpis, K. H. 8-hydroxy-2-desoxyguanosine serum concentrations as a marker of DNA damage in patients with classical galactosaemia / K. H. Schulpis, I. Papassotiriou, S. Tsakiris // *Acta Paediatr*. — 2006. — Feb, vol. 95 (2). — P. 164—169.
340. Selvaraj, N. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes / N. Selvaraj, Z. Bobby, V. Sathiyapriya // *Clin. Chim. Acta*. — 2006. — Apr, vol. 366 (1—2). — P. 190—195.
341. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study / T. Platts-Mills [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 752—756.
342. Sinclair, A. J. Diabetes in Old Age / A. J. Sinclair, P. Finucane. — Willey, 2001.
343. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women / T. A. Ryan-Borchers [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2006. — May, vol. 83 (5). — P. 1118—1125.
344. Stamler, J. S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide / J. S. Stamler // *Cell*. — 1994. — Vol. 74. — P. 931—938.
345. The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: a fundamentally new approach to antioxidant therapy / S. K. Nelson [et al.] // *Free Radic. Biol. Med*. — 2006. — Jan, vol. 15, № 40 (2). — P. 341—347.
346. The pro-oxidant activity of high-dose vitamin e supplements in vivo / P. Pearson [et al.] // *BioDrugs*. — 2006. — Vol. 20 (5). — P. 271—273.
347. Tsai, L. C. Protein sequence analysis and mapping of IgE of and IgG of an allergenic 98-kDa *Dermatophagoides farina* / L. C. Tsai // *Der Allergy*. — 2000. — Vol. 55. — P. 141—147.

348. Ultrastructural localization allergen Der p in the gut of the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* / B. Thomas [et al.] // *Int. Arch. Allergy Appl.* — 1991. — Vol. 94. — P. 365—367.
349. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in inhabitants chronically exposed to arsenic in groundwater in Cambodia / R. Kubota [et al.] // *J. Environ. Monit.* — 2006. — Feb, vol. 8 (2). — P. 293—299.
350. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers / C. C. Chiou [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — Aug, vol. 334 (1—2). — P. 87—94.
351. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics / L. L. Wu, C. C. Chiou, P. Y. Chang, J. T. Wu // *Clin. Chim. Acta.* — 2004. — Jan, vol. 339 (1—2). — P. 1—9.
352. Urinary oxidative stress markers in young patients with type 1 diabetes / I. Hata [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2006. — Feb, vol. 48 (1). — P. 58—61.
353. Williams, H. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study / H. Williams, K. N. McNicol // *BMJ.* — 1999. — Vol. 969, № 4. — P. 321—325.
354. Wilton L.V., Shakir S.A. A Post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil). Its use in general practice in England // *Drug Safety.* -2002. — №25 —P. 213—223.
355. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma // *Lancet.* — 2000. — vol.355. — №9213. —p.99—403.
356. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone // *Eur Respir J.* — 2001. — vol. 18. — 162—268.