ции и расширением спектра причинно-значимой сенсибилизации с возрастом больных. Выявлено более легкое течение сезонного АР у подростков.

Выявленные у подростков с поллинозами изменения в цитокиновом статусе в виде повышения продукции IL4, IL5, IL10 свидетельствуют об активации Th2-лимфоцитов у этих больных.

Обнаруженное повышение уровней IgA, IgG и IgM у больных поллинозом подростков, возможно, обусловлено стимулирующим влиянием цитокинов Th2-фенотипа на процессы клональной пролиферации В-клеток с последующим созреванием В-клеток в плазматические клетки.

Отмечены высокая эффективность АСИТ при поллинозах у подростков и опосредование достигаемого от нее эффекта изменениями продукции общего IgE, IL5 и IL10.

Литература

1. *Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д.* Поллинозы у детей. М.: Медицинская книга, 2004: 158 с.
2. *Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В.* Тенденция в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Российский аллергологический журнал. 2008; 6: 3–14.
3. *Шамгунова Б.А., Заклякова Л.В.* Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции Астраханский медицинский журнал. 2010: 5 (2): 10–18.
4. *Taylor PE, Jacobson KW, House JM.* Links between pollen, atopy and asthma epidemic. Int. Arch. Allergy Immunol. 2007; 144 (2): 162–170.
5. *Broide DH.* The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. Allergy Asthma Proc. 2007; 28 (4): 398–403.
6. *Schmitz R, Atrpodien K, Schlaud M.* Prevalence and factors of atopic diseases in German children and adolescents. Pediatr. Allergy Immunol. 2012; 23 (8): 716–723.
7. *Борисова И.В., Смирнова С.В.* Особенности течения пищевой аллергии у детей с учетом перекрестных аллергических реакций. Вопросы детской диетологии. 2008; 6 (3): 14–18.
8. *Зайнетдинова Г.М.* Перекрестные пищевые реакции у больных с пыльцевой аллергией. Практическая медицина. 2012; 7 (63): 42.

© Коллектив авторов, 2014

Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Р.М. Ларюшкина, Н.С. Побединская, Р.Е. Горохова, Т.Б. Соколова, И.В. Филина

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ И ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Иваново, РФ

Glazova T.G., Ryvkin A.I., Laryushkina R.M., Pobedinskaya N.S., Gorokhova R.E., Sokolova T.B., Filina I.V.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ENDOTHELIAL AND LEUKOCYTE CELLS IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Ivanovo State Medical Academy, Russia

У детей, страдающих бронхиальной астмой, в различные периоды заболевания изучено состояние метаболических свойств лейкоцитов и функции эндотелия. В периоде обострения выявлены повышение жесткости мембран клеток, снижение активности лейкоцитарной перок-

Контактная информация:
Глазова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. поликлинической педиатрии ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ
Адрес: Россия, 153012 г. Иваново, Шереметевский пр-кт, 8
Тел.: (920) 678-89-80, **E-mail:** an230599@rambler.ru
Статья поступила 14.04.14, принята к печати 28.01.15.

Contact Information:
Glazova Tatyana Gennadjevna – Ph.D., Associate Professor with the Department of Polyclinic Pediatrics of Ivanovo State Medical Academy
Address: Russia, 153012 Ivanovo, Sheremetevsky prospect, 8
Tel.: (920) 678-89-80, **E-mail:** an230599@rambler.ru
The received 14.04.14, accepted for publication 28.01.15.

Final_4_15_new.indd 24 22.07.2015 12:14:43

сидазы, увеличение концентрации малонового диальдегида, нарушение структуры и функции эндотелия (увеличение уровня циркулирующих эндотелиоцитов, эндотелина-1, оксида азота, активности плазминовой системы, фактора Виллебранда и антитромбина III), сопряженные с выраженными обструктивными нарушениями и высоким уровнем маркера активности аллергического воспаления – оксидом азота, что свидетельствует о патогенетической значимости выявленных отклонений в персистировании хронического иммунного воспаления.

Ключевые слова: *дети, бронхиальная астма, лейкоциты, мембраны, перекисное окисление липидов, эндотелий.*

The state of metabolic properties of leukocytes and the endothelial function were studied in children suffering from bronchial asthma within different periods of the disease. Thus, during the period of exacerbation there were revealed as follows: increase in the rigidity of cell membranes; decrease in leukocyte peroxidase activity; increasing concentration of malonic dialdehyde; disorder in structure and function of endothelium (increase inthe levels of circulating endothelial cells, endothelin-1, and nitric oxide; increase in the activities of plasmin system, Willebrand factor, and antithrombin III) associated with expressed obstructive disorders and high level of a marker of allergic inflammation activity, nitric oxide, which indicates the pathogenic sign ificance of identified abnormalities inpersisting of chronic immune inflammation.

Keywords: *children, bronchial asthma, leukocytes, membranes, lipid peroxidation, endothelium.*

Сложившийся традиционный взгляд на иммунное воспаление, лежащее в основе бронхиальной астмы (БА), как на процесс взаимодействия ограниченного числа иммунокомпетентных клеток, в настоящее время требует существенного расширения.

Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических состояний [1–3]. Очевидно, что оценка состояния эндотелиальных клеток может иметь очень важное клиническое значение для расширения возможностей диагностики активности иммуновоспалительного процесса и прогнозирования развития осложнений.

Исследования последних лет свидетельствуют о несомненной роли в патогенезе БА изменений функциональной активности лейкоцитарных клеток, структуры и функции их мембран [4], изменения которых могут влиять на эндотелиальную функцию, реологические свойства крови, систему гемостаза, процессы перфузии и гемотканевого обмена, определяя тяжесть течения заболевания.

Вместе с тем при наличии многочисленных работ, раскрывающих различные стороны этой проблемы при БА у детей, на наш взгляд, отсутствует комплексное и многоуровневое изучение роли клеточных и эндотелиальных механизмов воспаления.

Цель исследования – раскрыть характер морфофункциональных изменений эндотелия и лейкоцитов и их роль в персистировании хронического аллергического воспаления при БА у детей.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 119 детей в возрасте от 8 до 14 лет с подтвержденным диагнозом БА. Для суждения о степени тяжести БА использовали критерии заболевания (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012) [5]. Референтную группу составили 15 практически здоровых детей.

Большинство обследованных составили мальчики (52%). У 56,8% больных диагностирована легкая БА. Около трети (31,1%) имели среднетяжелый вариант заболевания. Тяжелая БА диагностирована у 12,1% пациентов. В периоде обострения БА обследованы 59% больных, в клиническую ремиссию – 41%. Почти четверть пациентов (24,6%) болели БА в течение 3–4 лет, у стольких же больных (26,6%) длительность заболевания составила 1–2 года, у 48,8% – более 5 лет. Все пациенты получали адекватную степени тяжести базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Симптоматическая терапия включала прием короткодействующих бронхолитиков в режиме «по требованию». Ежедневно регистрировали показатели пиковой скорости выдоха (утро/вечер) в дневнике самоконтроля.

Метаболизм лейкоцитов оценивали по активности пероксидазы, α-глицерофосфат дегидрогеназы (αГФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и уровню гликогена в лейкоцитах с помощью цитохимических методов [6]. Липидный состав мембран лейкоцитов исследовали методом тонкослойной хроматографии [7], содержание продукта перекисного окисления – по уровню малонового диальдегида (МДА) [7].

Состояние эндотелиальной системы изучали по следующим показателям плазмы крови: концентрации эндотелина-1 (методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Biomedica»); количеству циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови [8]; активности фактора Виллебранда (методом прямого иммуноферментного анализа с использованием набора «Axis-Shield Diagnostics Limited»); концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI) (методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Technoclone»); уровню нитрит-ионов с использованием реактива Грисса. Антитромбин III в плазме крови определяли амидолитическим методом с использованием хромогенных субстратов на приборе «STA Compakt» фирмы «Diagnostika Stago».

Оценку функции внешнего дыхания проводи-

Final_4_15_new.indd 25 22.07.2015 12:14:43

Таблица 1

Показатели активности ферментов лейкоцитов и концентрация МДА в различные периоды БА у детей

Показатели	Референтная группа (n=15)	Обострение БА (n=67)	Ремиссия БА (n=52)
Пероксидаза, усл. ед.	0,369±0,022	0,187±0,008*	0,206±0,007*,**
αГФДГ, 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*
МДА, нМ/мл	4,719±0,179	5,214±0,163*	5,212±0,156*

Здесь и в табл. 2: $p<0,05$ в сравнении с показателями: *референтной группы, **периода обострения БА.

Таблица 2

Показатели, характеризующие активность эндотелия, у здоровых детей и больных БА

Показатели	Здоровые дети (n=15)	Обострение БА (n=67)	Ремиссия БА (n=52)
Эндотелин-1, фм/мл	0,3±0,02	1,3±0,02*	0,95±0,01**
t-PA, нг/мл	5,5±0,9	8,38±1,1*	3,9±0,3**
PAI, Ед/мл	4,1±1,9	8,29±2,1*	10,4±1,2*
Активность фактора Виллебранда, %	102,9±19,3	185,4±21,2*	134±8,6**
Антитромбин III, %	90±15,9	62,8±10,3	94,1±12,3

ли методом компьютерной спирометрии на приборе «SPIROSIFT-3000».

Статистическую обработку данных выполняли на основе вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для выявления взаимоотношений между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

Нами отмечены разнонаправленные изменения метаболических свойств лейкоцитов, зависимые от периода и тяжести течения заболевания.

В период обострения заболевания регистрировалось повышение функциональной активности всех лейкоцитарных клеток (табл. 1), о чем свидетельствовало достоверное ($p<0,05$) повышение активности дегидрогеназ в лейкоцитах (αГФДГ – 0,194±0,004 усл. ед.; СДГ – 0,165±0,004 усл. ед.) в сравнении со здоровыми детьми (αГФДГ – 0,12±0,008 усл. ед.; СДГ – 0,104±0,006 усл. ед.).

Активация лейкоцитарных энзимов, по-видимому, свидетельствовала о напряженном функционировании митохондриальной дыхательной цепи, сопряженном с усилением процессов биологического окисления и с интенсивным потреблением энергии, что требовало увеличения скорости общего пути внутриклеточного метаболизма, приводящего к интенсивному расходованию АТФ и возможному риску снижения энергетического потенциала клеток.

Уровень гликогена в нейтрофилах (0,218±0,007 усл. ед.) не отличался от референсных значений (0,252±0,017 усл. ед.), в то время как в лимфоцитах происходило его достоверное ($p<0,05$) снижение (0,109±0,004 усл. ед.), обусловленное, вероятно, высокой функциональной активностью этого пула клеток.

В период обострения БА регистрировалось увеличение ($p<0,05$) коэффициента холестерин/фосфолипиды (Хс/Фл) мембран нейтрофилов, мононуклеаров и лимфоцитов (2,38±0,14; 2,003±0,166 и 2,02±0,13 усл. ед. соответственно; у здоровых – 1,398±0,182; 1,113±0,101 и 1,08±0,098 усл. ед. соответственно), связанное с превалированием фракций холестерина в структурной организации плазматических мембран белых клеток крови. Нарушение взаимоотношения мембранных липидов формирует снижение мембранной пластичности, которое, по всей видимости, имеет патогенетическое значение, определяя модификацию функциональной активности мембранных структур лейкоцитов, в частности рецепторной их составляющей, закономерно приводя к изменению внутриклеточного метаболизма и межклеточных лейкоцитарных взаимодействий. Изменение мембранной микровязкости изучаемых клеток может нарушать функционирование их ферментных систем, трансформировать активность поверхностных рецепторов, реализуя один из механизмов бронхиальной обструкции. Кроме этого, дисбаланс соотношения Хс/Фл в мембранах может модифицировать обмен мембранных фосфолипидов в сторону увеличения образования липидных медиаторов аллергии, поддерживающих воспалительный процесс в респираторном тракте [9].

Период обострения БА характеризовался активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствовало увеличение концентрации МДА в нейтрофилах (5,214±0,163 нМ/мл) в сравнении со здоровыми (4,719±0,179 нМ/мл). Накопление продукта ПОЛ было сопряжено со значительным ($p<0,05$) снижением активности пероксидазы лейкоцитов (0,187±0,008 усл. ед.) в сравнении со здоровыми (0,369±0,022

Final_4_15_new.indd 26 22.07.2015 12:14:43

усл. ед.). Выраженная депрессия активности этого энзима способствовала накоплению в клетке перекиси водорода, которая инициировала образование высокореактивных форм кислорода – гидроксильного радикала и синглетного кислорода, деформирующих липопротеиновый мембранный комплекс. Таким образом, активация ПОЛ ведет к глубоким нарушениям мембранной архитектоники, изменению физико-химических свойств липидного матрикса – снижению текучести и повышению его ригидности. В результате нарушения взаимоотношения фосфолипидов и холестерина в липидном бислое происходит образование перекисных кластеров – гидрофильных каналов, резко нарушающих проницаемость мембран и дегрануляцию клеток [4].

В периоде обострения БА выявлено изменение функционального статуса эндотелиальных клеток, о чем свидетельствовало изменение их структуры и уровня медиаторов, синтезирующихся в эндотелии (табл. 2).

Среднее содержание ЦЭ ($19{,}8 \pm 0{,}6 \cdot 10^4$/л) почти в 4 раза ($p<0{,}05$) превышало контрольные значения ($5{,}1 \pm 0{,}01 \cdot 10^4$/л) и отражало высокую степень повреждения интимы сосудов [7].

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанным предиктором эндотелиальной дисфункции также является эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота. Показатель нитритов в крови у детей в периоде обострения БА более чем в 4 раза ($p<0{,}05$) превышал (0,054±0,001 ммоль/л) референтные значения (0,012±0,002 ммоль/л) и, по-видимому, был связан с воздействием патогенных факторов на структуру сосудистой стенки, способствуя изменению функциональной активности эндотелиоцитов, их десквамации и дисфункции в системе синтеза оксида азота.

Кроме увеличения уровня вазодилатирующего фактора, в периоде обострения БА отмечено значительное возрастание уровня вазоконстрикторного агента – эндотелина-1 (1,3±0,02 фмоль/мл) в сравнении со здоровыми детьми (0,3±0,02 фмоль/мл), сопряженное с повышением концентрации тканевого активатора плазминогена – t-PA (8,38±1,1 нг/мл) и ингибитора активатора плазминогена – PAI (8,29±2,1 Ед./мл) в сравнении со здоровыми (5,5±0,9 нг/мл и 4,1±1,9 Ед./мл соответственно), что отражает активацию плазминовой (фибринолитической) эндотелиальной системы в условиях гипоксии за счет интенсивного выброса в кровеносное русло активатора плазминогена, направленного на предотвращение нарушений микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности интимы сосудов.

Период обострения БА характеризовался значительной активацией фактора Виллебранда ($p<0{,}05$) (185,4±21,2%) в сравнении со здоровыми детьми (102,9±19,3%), который также является индикатором активации эндотелия.

У детей с симптомами обострения БА выявлена тенденция к снижению уровня антитромбина III (62,8±10,3%) в сравнении со здоровыми (90±15,9%), свидетельствующая о снижении антикоагулянтной активности эндотелия.

Следует заметить, что изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток может сопровождаться закономерным усилением их адгезивных свойств, рекрутированием и локальным накоплением лейкоцитов в очаге иммунного воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, являющихся узловыми моментами иммунного воспаления.

Выраженность и направленность изучаемых показателей имели фазовую зависимость от степени тяжести заболевания.

Так, наибольшая степень активации внутриклеточного метаболизма лейкоцитов зарегистрирована при тяжелом (αГФДГ – 0,202±0,009 усл. ед., СДГ – 0,189±0,007 усл. ед.) и среднетяжелом (αГФДГ – 0,196±0,007 усл. ед., СДГ – 0,164±0,007 усл. ед.) вариантах заболевания в сравнении с легким (αГФДГ – 0,191±0,009 усл. ед., СДГ – 0,149±0,004 усл. ед.) ($p<0{,}05$). При этом активность СДГ была выражена в большей степени, чем αГФДГ. Поскольку СДГ, локализуясь исключительно в митохондриях клетки, отражает интенсивность работы внутримитохондриальной дыхательной цепи, то ее активация свидетельствует о высокой ферментативной активности всего митохондриального кластера [6], значительной скорости внутриклеточного метаболизма в лейкоцитарной системе и риске перенапряжения и истощения энергообеспечивающих систем клетки в условиях нарастающей гипоксии.

При тяжелой БА на фоне двукратного снижения активности пероксидазы (0,156±0,012 усл. ед.) отмечалось достоверное ($p<0{,}05$) увеличение

Таблица 3

Показатели соотношения Хс/Фл и содержания гликогена в лейкоцитах у детей, больных БА в периоде обострения при различной тяжести патологического процесса

Показатели	Легкая БА (n=34)	Среднетяжелая БА (n=21)	Тяжелая БА (n=12)
Гликоген нейтрофилов, усл. ед.	0,263±0,021	0,259±0,012	0,189±0,013
Гликоген лимфоцитов, усл. ед.	0,17±0,018	0,162±0,011	0,104±0,016*,**
Хс/Фл нейтрофилы, усл. ед.	1,461±0,174	1,617±0,153	2,922±0,704*,**
Хс/Фл мононуклеары, усл. ед.	1,115±0,109**	1,63±0,141	2,93±0,342*,**
Хс/Фл лимфоциты, усл. ед.	0,771±0,1	1,4±0,012*	2,443±0,679*,**

Здесь и в табл. 4: $p<0{,}05$ при сравнении с показателями: *с легкой БА, **со среднетяжелой БА.

Final_4_15_new.indd 27 22.07.2015 12:14:43

Таблица 4

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

Показатели	Легкая БА (n=34)	Среднетяжелая БА (n=21)	Тяжелая БА (n=12)
Эндотелин-1, фм/мл	0,49±0,02	1,01±0,03*	1,38±0,01*,**
t-PA, нг/мл	6,3±0,4	4,8±0,2*	3,7±0,6*
PAI, Ед/мл	7,4±1,4	13,5±3,1*	31,3±2,4*,**
Активность фактора Виллебранда, %	138,4±13,3	157,1±15,9	176,4±14,6*
Антитромбин III, %	89,4±11,3	76,4±10,9	57,1±9,8*

уровня МДА (5,56±0,011 нм/мл) в сравнении со среднетяжелой (5,21±0,015 нм/мл) и легкой БА (5,16±0,015 Нм/мл).

Жесткость мембран лейкоцитарных клеток при тяжелой БА также достигала максимальных значений (табл. 3) (Хс/Фл$_{нейтр.}$ – 2,922±0,704 усл. ед., Хс/Фл$_{мононукл.}$ – 2,93±0,342 усл. ед., Хс/Фл$_{лимф.}$ – 2,443±0,679 усл. ед.).

Обращает на себя внимание кинетика содержания гликогена в нейтрофилах, тенденция к снижению которого отмечается лишь при тяжелой БА (0,189±0,013 усл. ед.), что, по-видимому, отражает наличие достаточно стабильного резерва энергетических ресурсов клетки в условиях ее функциональной активации и усиленного потребления высокоэнергетических субстратов с целью поддержания высокого уровня энергетического потенциала.

Вероятно, указанные изменения структурно-метаболической организации клеток позволяют поддерживать их жизнеспособность в условиях персистирующей аллергенной агрессии и сохранять необходимый диапазон функциональной активности клеточных популяций.

Подобная же направленность изменений при тяжелой БА была выявлена и при анализе показателей эндотелиальной системы (табл. 4) (ЦЭ – 27±0,2 • 10^4/л; эндотелин-1 – 1,38±0,01 фмоль/мл) в сравнении с легкой БА (ЦЭ – 10,8±0,01 • 10^4/л; эндотелин-1 – 0,49±0,02 фмоль/мл) и среднетяжелой БА (ЦЭ – 21,7±0,5 • 10^4/л; эндотелин-1 – 1,01±0,03 фмоль/мл).

Аналогичные результаты были получены и в отношении антикоагуляционной активности сосудистой стенки в группе детей с тяжелым течением заболевания. При этом уровень антитромбина III заметно снижался (57,1±9,8%) не только по сравнению с данными здоровых (90±15,9%), но и группы детей с легким и среднетяжелым течением БА (89,4±11,3 и 76,4±10,9% соответственно).

Поскольку эндотелий сосудов является местом синтеза не только антикоагулянтных факторов, но и факторов фибринолиза (плазминовой системы), то снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA – 3,7±0,6 нг/мл) и увеличение ингибитора его активатора (PAI – 31,3±2,4 Ед./мл) при тяжелой БА в сравнении с легкой (t-PA – 6,3±0,4 нг/мл; PAI – 7,4±1,4 Ед./мл) и среднетяжелой (t-PA – 4,8±0,2 нг/мл; PAI – 13,5±3,1 Ед./мл) указывают на депрессию фибринолиза при нарастающей гиперкоагуляции и, возможно, отражают срыв компенсаторного напряжения плазминовой системы и ее истощение при тяжелом варианте заболевания, обусловленные снижением чувствительности эндотелия к гипоксическим стимулам в условиях хронического дефицита кислорода, что ведет к уменьшению синтеза плазминогена в сосудистой стенке и снижению фибринолиза [10].

Таким образом, мы полагаем, что одним из патогенетических факторов нарушения морфофункционального статуса эндотелиальных клеток при обострении среднетяжелой и тяжелой БА является недостаточность антитромбогенной и противосвертывающей активности сосудистой стенки.

Вследствие влияния таких факторов, как гипоксия и повышение содержания биологически активных веществ, достигающих при тяжелой БА критических значений, по всей видимости, складываются благоприятные условия для развития эндотелиальной дисфункции. Зарегистрированная метаболическая активация лейкоцитов на фоне глубоких нарушений эндотелиального баланса в свою очередь потенцирует образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя еще большему нарушению эндотелиальной выстилки и усилению сосудистой проницаемости. В результате микроэмболизации сосудов агрегатами тромбоцитов и вазоспазма вследствие высвобождения из активированных клеток биологически активных веществ, эндотелина и провоспалительных медиаторов в участках легких со сниженным кровотоком возможно развитие бронхоконстрикции с последующим ремоделированием бронхов.

В периоде клинической ремиссии (табл. 1) на фоне нивелирования обструктивных нарушений (ОФВ$_1$ – 87,3±1,3%, ПСВ – 86,9±1,2%) отмечена тенденция к некоторому повышению активности пероксидазы (0,206±0,007 усл. ед.) и снижению активности дегидрогеназ (αГФДГ – 0,152±0,006 усл. ед.; СДГ – 0,158±0,006 усл. ед.) в сравнении с периодом обострения (пероксидаза – 0,187±0,008 усл. ед.; αГФДГ – 0,194±0,004 усл. ед.; СДГ – 0,165±0,004 усл. ед.), которые, однако, не достигали референтных значений (0,369±0,022; 0,12±0,008 и 0,104±0,006 усл. ед. соответственно).

Final_4_15_new.indd 28 22.07.2015 12:14:43

Мы полагаем, что сохранение интенсивного энергетического обмена на клеточном уровне в этот период заболевания отражает высокую напряженность метаболизма в иммунокомпетентных клетках у детей, находящихся в межприступном периоде [6].

В ремиссию заболевания нормализации жесткости мембран лейкоцитарных клеток и концентрации МДА в нейтрофилах также не происходило ($p<0,05$) (Хс/$Фл_{нейтр.}$ – 1,59±0,12 усл. ед., Хс/$Фл_{мононукл.}$ – 1,44±0,11 усл. ед., Хс/$Фл_{лимф.}$ 1,38±0,11 усл. ед., МДА – 5,212±0,156 нм/мл; у здоровых детей (Хс/$Фл_{нейтр.}$ – 1,398±0,182 усл. ед., Хс/$Фл_{мононукл.}$ – 1,113±0,101 усл. ед., Хс/$Фл_{лимф.}$ 1,08±0,098 усл. ед., МДА – 4,719±0,179 нм/мл), что указывало на замедленную нормализацию внутриклеточных биохимических процессов, происходящих несмотря на улучшение клинической симптоматики, которые являлись структурной базой потенциального риска развития воспаления даже при минимальном воздействии патологических агентов.

В периоде ремиссии сохранялись и признаки эндотелиальной дисфункции (табл. 2), о чем свидетельствовали не достигшее уровня референтных значений количество ЦЭ (16,6±0,01 · 10^4/л), высокая концентрация эндотелина-1 (0,95± 0,01 фмоль/мл) и снижение фибринолитической активности сосудистой стенки за счет уменьшения способности к секреции тканевых активаторов плазминогена (3,9±0,3 нг/мл), отражая степень повреждения эндотелия.

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

Мы полагаем, что выявленные тесные функциональные взаимосвязи параметра респираторной функции легких ($ОФВ_1$) с высокой метаболической активностью лейкоцитов: αГФДГ ($r=-0,75$), СДГ ($r=-0,85$); морфофункциональными параметрами эндотелия: ЦЭ ($r=-0,9$), t-PA ($r=-0,84$), эндотелин-1 ($r=-0,6$), фактор Виллебранда ($r=-0,7$); маркером активности аллергического воспаления (оксид азота) ($r=-0,79$) свидетельствуют о том, что артериальная гипоксемия, являющаяся результатом бронхиальной обструкции, приводит к обширному повреждению интимы сосудов, сопровождаясь выделением целого ряда биологически активных субстанций, что наряду с компонентами иммунного воспаления является пусковым моментом в активации функций тромбоцитов. 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 и становясь непосредственными участниками этого процесса.

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 [11].

Таким образом, при БА у детей создаются условия, определяющие дисбаланс клеточных, эндотелиальных и протромбогенных факторов, который может способствовать развитию и прогрессированию нарушений микрогемодинамики в малом круге кровообращения.

Заключение

Проведенное исследование показало, что формирование БА сопровождается комплексом разнонаправленных и сопряженных нарушений метаболических свойств лейкоцитов, изменением жесткости их мембран и дисфункцией эндотелия, детерминированными периодом и тяжестью заболевания, что, по всей вероятности, является одним из патогенетических механизмов персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе, обосновывая поиск мер терапевтической коррекции выявленных отклонений.

Литература

1. *Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б.* Клиническое значение нарушений регуляции функций эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Педиатрия. 2008; 87 (1): 22–27.

2. *Щекотов В.В., Барламов П.Н., Урбан П.И.* Гипервентиляция как фактор риска эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Медицинский альманах. 2011; 3 (16): 76–77.

3. *Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г.* Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорожденных детей. Педиатрия. 2013; 2 (92): 16–21.

4. *Болевич С.Б.* Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.: Медицина, 2006.

5. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд. М.: Оргинал-макет, 2012: 184 с.

6. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духовой З.Н. и др.* Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. М.: Медицина, 2005.

7. *Андрианова Е.Н.* Клинико-функциональные особенности гемоциркуляторных и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иваново, 2002: 44 с.

8. *Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д. и др.* Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клиническая и лабораторная диагностика. 2001; 1: 50–52.

9. *Терещенко С.Ю.* Особенности структуры плазматических мембран при атопических заболеваниях у детей, роль в патоненезе. Бюллетень СО РАМН. 2003; 2: 36–40.

10. *Момот А.П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Форма Т, 2006: 234 с.

11. *Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Денисова С.Н.* Основы рационального питания ребенка первого года жизни, заболевания органов пищеварения и органов дыхания у детей: Учебно-методическое пособие по детским болезням. Казань: Медицина, 2009: 208 с.

Final_4_15_new.indd 29 22.07.2015 12:14:43