
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2003

*А. В. Ляпунов**, *И. И. Балаболкин**, *И. Е. Смирнов**, *А. Л. Черняев***,
*И. К. Волков**, *Н. В. Юхтина**, *В. С. Реутова**, *Т. П. Дмитрова***,
*Н. А. Вознесенский***, *М. В. Самсонова***, *О. В. Козлик**, *А. В. Черняк***

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

* НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, ** НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

С целью изучения клинико-морфологической характеристики воспаления бронхов при бронхиальной астме (БА) обследовано 92 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. Проводили тесты на бронхиальную гиперреактивность (БГР) с гистамином, метахолином, биопсию бронха. Определяли уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOexh), клеточный состав бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) и индуцированной мокроты (ИМ), синтез тромбоксана B₂, лейкотриена B₄, простаглицлина, простаглицдина F₂α, простаглицдина E лейкоцитами БАЛЖ и периферической крови. Выявлено достоверное повышение БГР на гистамин при среднетяжелом течении БА по сравнению с легким течением. Уровень NOexh зависел от периода заболевания и коррелировал с толщиной базальной мембраны БМ, количеством эозинофилов в БАЛЖ и ИМ. При «утяжелении» БА отмечено увеличение количества нейтрофилов в ИМ, утолщение БМ бронхов. Морфологическая характеристика воспаления бронхов может не совпадать с клиникой и тяжестью БА, при воспалительном процессе в бронхах происходит активация метаболизма арахидоновой кислоты с пропорциональным увеличением количества всех ее производных.

The aim of study was to evaluate clinical and morphologic features of airway inflammation in asthmatic children. 92 patients aged 6 to 17 years were enrolled. Next tests were performed — histamine and methacholine challenge tests, bronchus biopsy, measurements of nitric oxide levels in exhaled air (Noexh), cells count of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and induced sputum, synthesis of thromboxane B₂, leukotriene B₄, prostaglandin I₂, prostaglandin F₂α, prostaglandin E by leukocytes of BALF and peripheral blood. The bronchial responsiveness in mild-to-moderate BA was higher than that compared with mild asthma. NOexh level depended on phase of BA and correlated with thickness of basal membrane, amount of eosinophils in BALF and induced sputum. The severity of disease correlated with amount of neutrophils in induced sputum and with thickness of basal membrane. In some cases there was not correlation of inflammation intensity and severity of disease. The metabolism of arachidonic acid is increased as a result of ongoing airway inflammation.

Поскольку аллергическое воспаление является и др.), но наличие и интенсивность воспалительного основополагающим патогенетическим звеном при процесса бронхов устанавливается косвенно по так бронхиальной астме (БА), адекватная противовоспалительная терапия рассматривается как один из называемым «маркерам воспаления». Несмотря на многочисленные исследования и множество мнений, вопрос о спектре, чувствительности и специфичности этих маркеров остается открытым. Среди часто индивидуален в каждом случае, зависит как от и давно используемых с этой целью параметров выраженности воспаления, так и клинической картины заболевания. Оценка последней в большинстве можно назвать тест на гиперреактивность бронхов случаев не представляет трудностей при наличии (с метахолином или гистамином) [1, 3]. Одними из явных объективных признаков БА (частота приступов, выраженность функциональных нарушений и др.), но наличие и интенсивность воспалительного процесса бронхов устанавливается косвенно по так называемым «маркерам воспаления». Несмотря на многочисленные исследования и множество мнений, вопрос о спектре, чувствительности и специфичности этих маркеров остается открытым. Среди часто индивидуален в каждом случае, зависит как от и давно используемых с этой целью параметров выраженности воспаления, так и клинической картины заболевания. Оценка последней в большинстве случаев не представляет трудностей при наличии (с метахолином или гистамином) [1, 3]. Одними из ключевых эффекторных клеток при БА являются эозинофилы. Эозинофилы больных БА даже в периоде ремиссии заболевания продуцируют больше LTC₄,

чем эозинофилы здоровых [2]. Предполагается, что количество эозинофилов и нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) также может отражать выраженность аллергического воспаления бронхов [4]. Среди неинвазивных методов оценки аллергического воспаления предполагается перспективным изучение клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ) и уровня оксида азота (NOexh) в выдыхаемом воздухе [6]. Несмотря на большое количество данных, недостаточно ясно взаимоотношение между ремоделированием и аллергическим воспалением бронхов. Некоторыми исследователями оспаривается взаимосвязь между процессом ремоделирования бронхов и бронхиальной гиперреактивностью (БГР) [5]. Несмотря на выявление изменений, морфологическая картина бронхов и активность эндобронхита могут не совпадать с клиническими и функциональными характеристиками БА, что нужно учитывать при составлении терапевтических программ [7]. Таким образом, несмотря на свою многочисленность, данные о маркерах аллергического воспаления при БА и морфологических его критериях у детей противоречивы и недостаточны, что и определило цель настоящего исследования.

Целью работы являлось определение биологических маркеров воспаления дыхательных путей при различной степени тяжести БА у детей.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 92 ребенка и подростка с БА в возрасте от 6 до 17 лет. Легкое течение заболевания имел 31, среднетяжелое — 30 и тяжелое — 31 пациент. 39 детей находилось в постприступном периоде, 53 ребенка — в периоде ремиссии БА.

Применяли следующие методы исследования:

1) определение БГР в тесте с метахолином методом непрерывного нормального дыхания по стандартному протоколу (Пульмонология, приложение «Стандартизация тестов исследования легочной функции», 1993). Для ингаляций использовали провахолин (метахолина хлорид, Methapharm Inc., Канада);

2) определение БГР в тесте с гистамином;

3) изучение клеточного состава ИМ и БАЛЖ;

4) бронхоскопия с биопсией бронха;

5) уровень NOexh в выдыхаемом воздухе хемилуминесцентным методом;

6) количество эозинофилов в периферической крови (ПК) (в %);

7) экзогенный биосинтез эйкозаноидов (TxV₂, LTB₄, PGI₂, PGE₂α, PGE₂) лейкоцитами БАЛЖ, меченной C-арахидоновой кислотой;

8) экзогенный биосинтез эйкозаноидов (TxV₂, LTB₄, PGI₂, PGE₂α, PGE₂) лейкоцитами и тромбоцитами ПК.

Статистическое представление результатов проводили с использованием среднего арифметического (M), ошибки среднего (m), медианы, 25-го и 75-го перцентилей. При оценке корреляционных связей использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (r_s). Достоверность различий определяли с помощью критериев Стьюдента, Манна—Уитни и Вилкоксона. При статистической обработке результатов использовали программу «Статистика для Windows, версия 5,0».

Тест с гистамином проводили у 35 (51 измерение), с метахолином — у 16 (20 измерений) детей. Бронхоскопия с получением БАЛЖ проведена у 39 пациентов вне обострения БА, биопсия бронха — у 34 детей, из которых БА тяжелого течения отмечалась у 18, среднетяжелого — у 9 и легкого — у 7 пациентов. Исследование ИМ проведено 15 детям (из них у 5 — тяжелое, у 4 — среднетяжелое и у 6 — легкое течение БА). Выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронха измеряли в баллах: 1 — инфильтрация отсутствует, 2 — слабая инфильтрация, 3 — умеренная, 4 — выраженная.

У 8 детей с тяжелой БА, получавших будесонид по схеме 800 мкг/сутки в течение 3 месяцев и 400 мкг/сутки в течение 3 месяцев, проводили исследование морфологической картины биоптатов бронха до и после лечения. Возраст этих пациентов составлял от 10 до 14 лет, длительность заболевания — от 4 до 12 лет.

Результаты и их обсуждение

Для изучения возможности использования теста на гиперреактивность бронхов с гистамином для суждения о тяжести БА нами проведен анализ значений ПД20 у детей с БА легкого и среднетяжелого течения. В группе детей с легкой БА ПД20 варьировала в широких пределах — от 19 мкг до 375 мкг, что при внешне сходных по тяжести течения проявлениях заболевания обуславливалось различной степенью атопии, аллергенного окружения и компенсаторных бронхоспазму механизмов. Мы наблюдали детей с легкой БА, имеющих высокую, соответствующую тяжелой БА, БГР при минимальных признаках атопии и благополучном аллергенном окружении, и наоборот. У 5 (14%) детей с легкой БА проба с гистамином на БГР была отрицательная, однако у этих детей выявлялись признаки неспецифической гиперреактивности бронхов на физическую нагрузку и резкие запахи, что подчеркивает основополагающую роль этого феномена при БА. Сравнительная оценка степени БГР на гистамин (по ПД20) выявила достоверное ее повышение при среднетяжелой БА — ПД20 составил соответственно $40,8 \pm 13,8$ мкг и $129,3 \pm 34$ мкг при легком течении ($p < 0,05$). Эти данные указывают на то, что тест БГР с гистамином может применяться для определения тяжести течения БА и подбора адекватной противовоспалительной терапии.

Изучение зависимости уровня NOexh в выдыхаемом воздухе от периода заболевания показало достоверное повышение NOexh при обострении БА (табл. 1).

При суммарной оценке количества эозинофилов (в ИМ и БАЛЖ) выявлена достоверная прямая корреляция их содержания с уровнем NOexh — $r_s = 0,46$ ($p < 0,05$). Уровень NOexh достоверно коррелировал с толщиной базальной мембраны бронхов — $r_s = 0,73$ ($p = 0,02$). Эти данные указывают на то, что уровень NOexh может отражать выраженность аллергического воспаления бронхов.

Сравнительная оценка цитограммы ИМ и БАЛЖ показала, что при БА тяжелого течения имеется

Таблица 1

**Уровень NOexh в выдыхаемом воздухе
в зависимости от периода бронхиальной астмы**

Показатели	NOexh, pbb		
	Обострение БА	Постприступный период БА	Ремиссия
Медиана	16,1	13,3	9
25-й перцентиль	12	7	6
75-й перцентиль	22,7*	20	14

* $p=0,01$ при сравнении периода обострения и ремиссии БА.

тенденция к повышению уровня нейтрофилов и снижению макрофагов ($p=0,052$ и $0,059$ соответственно). Значимых различий количества эозинофилов и лимфоцитов при БА различной степени тяжести не найдено.

Обнаружена достоверная обратная корреляция между уровнями макрофагов и нейтрофилов в ИМ и БАЛЖ ($r=-0,94$; $p<0,01$). Результаты цитологического исследования ИМ и БАЛЖ представлены в табл. 2.

Выявленная тенденция к повышению уровня нейтрофилов в ИМ и БАЛЖ при тяжелой БА указывает на их значимую патогенетическую роль в реализации аллергического воспаления и клинических проявлений заболевания. Таким образом, нейтрофилы, как и эозинофилы, могут также считаться эффекторными клетками, принимающими активное участие в поддержании аллергического воспаления.

Изучение выраженности лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки в зависимости от периода и тяжести БА показало отсутствие достоверных различий. Так, нами были обнаружены случаи выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки в периоде ремиссии БА легкого течения и слабая ее выраженность при обострении БА тяжелого течения.

Частота обнаружения признаков склероза подслизистого слоя бронхов при различной тяжести БА

достоверно не различалась — 1 случай из 7 при легкой, 2 из 9 при среднетяжелой и 4 из 18 при тяжелой БА. Выраженность склероза подслизистого слоя не коррелировала со степенью лимфогистиоцитарной инфильтрации. Данный факт указывает на то, что эти морфологические признаки имеют разную продолжительность развития и не всегда протекают параллельно. Частота выявления гиперплазии желез подслизистого слоя бронхов также не зависела от тяжести БА и лимфогистиоцитарной инфильтрации подслизистого слоя, имея даже тенденцию к более частому обнаружению при легкой БА по сравнению с тяжелой — в 3 из 7 и 3 из 18 случаев соответственно. Вопреки ожиданиям, гипертрофия миоцитов мышечного слоя не превалировала при тяжелой БА, встречаясь в 1 из 7, 2 из 9 и 1 из 18 случаев при легкой, среднетяжелой и тяжелой БА соответственно. В постприступном периоде у $1/3$ пациентов выявлялся отек подслизистого слоя и мышечной оболочки. У 7 (19%) из 34 детей имело место несоответствие степени воспаления бронхов клинической картине и тяжести заболевания. На основании этих наблюдений можно думать о «мозаичности» морфологических изменений бронхов при БА и предположить, что в ряде случаев дать точную оценку степени воспаления бронхов на основании исследования одного биопсийного материала не представляется возможным.

Такие морфологические признаки как склероз подслизистого слоя, гиперплазия желез подслизистого слоя и гипертрофия миоцитов мышечной оболочки при косвенном определении тяжести БА применяться не могут. Общим выводом является возможность несоответствия морфологических признаков воспаления бронхов клинической картине заболевания. Важную роль в этом могут играть компенсаторные механизмы, наличие и степень выраженности генетически обусловленной, не связанной с воспалительным процессом, БГР. Выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки при тяжелой нестабильной БА имела тенденцию ($r=0,43$; $p=0,09$) к прямой корреляции с длительностью заболевания, в периоде ремиссии заболевания такая связь отсутствовала. Это может подтверждаться тем, что при недавно начавшейся легкой БА находили выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки в периоде обо-

Таблица 2

**Клеточный состав ИМ при БА различной
степени тяжести**

Тяжесть БА	Эозинофилы, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Макрофаги, %
Легкая	2,5 ± 0,6	22,6 ± 8,5	11,2 ± 3,1	56,6 ± 8,1
Среднетяжелая	3,4 ± 0,8	15,5 ± 6	6 ± 0,9	61,9 ± 5,1
Тяжелая	4,7 ± 2	46,4 ± 11,5	6,4 ± 1,7	35,3 ± 11,1

стрения с полным отсутствием таковой в периоде ремиссии заболевания, а также при длительном легком течении БА лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки могла отсутствовать. Возможно, выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации непостоянна и зависит от периода БА. Можно предположить, что в ряде случаев патоморфологические изменения в бронхах при БА «периодичны» и непостоянны, возникают вследствие обострения заболевания и постепенно исчезают в периоде ремиссии. Нами не выявлено корреляционной связи между толщиной базальной мембраны и длительностью БА различной степени тяжести, выраженностью лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки, степенью БГР на метахолин (ПК20). Соотношение реснитчатых клеток к базальным клеткам в эпителии бронхов также не зависело от толщины базальной мембраны.

Отсутствие взаимосвязи между толщиной базальной мембраны и длительностью БА позволяет предполагать, что при БА может и не быть неуклонно прогрессирующих изменений морфологии бронхов. Структурные сдвиги зависят как от наличия, так и от выраженности аллергического воспаления и в целом могут быть обратимы. В частности, это может происходить при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГК). Изучение динамики морфологической картины биоптатов бронхов на фоне лечения ИГК (будесонид) показало, что у 7 из 8 пациентов толщина базальной мембраны уменьшалась. В целом нами отмечено достоверное уменьшение толщины базальной мембраны бронхов после использования ИГК — $8,1 \pm 0,7$ мкм и $5,5 \pm 0,4$ мкм соответственно ($p < 0,01$). Указанные сдвиги в морфологической картине бронхов сочетались с клиническим эффектом и улучшением состояния этих детей.

Обнаружена тенденция ($r=0,35$; $p=0,09$) к прямой корреляционной связи между эозинофилией (в процентах) ПК и толщиной базальной мембраны. Тяжесть течения БА влияла на толщину базальной мембраны: выявлено достоверное ее утолщение при тяжелой БА по сравнению с легким течением заболевания — $6,6 \pm 0,43$ мкм и $4,7 \pm 0,8$ мкм соответственно ($p < 0,05$). При среднетяжелом течении БА средняя толщина базальной мембраны составила $6,8 \pm 0,8$ мкм. Прямая взаимосвязь толщины базальной мембраны с уровнем эозинофилии ПК и тяжестью течения заболевания указывают, что аллергическое воспаление влияет на толщину базальной мембраны, которая как морфологический признак может использоваться в комплексной оценке тяжести течения БА и отражать интенсивность аллергического воспаления бронхов.

При тяжелой БА выявлена достоверная обратная корреляция между толщиной базальной мембраны и уровнем синтеза лейкоцитами БАЛЖ TxB_2 ($r = -0,56$; $p < 0,05$), $PgF_{2\alpha}$ ($r = -0,63$; $p < 0,05$), PgE_2 ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Аналогично вышеуказанному, имелась тенденция к обратной зависимости между толщиной

базальной мембраны и экзогенным синтезом LTV_4 (при тяжелой БА) и PgI_2 (по всей группе детей) лейкоцитами БАЛЖ: $r = -0,52$ ($p = 0,07$) и $r = -0,37$ ($p = 0,07$) соответственно. Возможно, это связано с меньшим числом лейкоцитов в БАЛЖ при наличии утолщенной базальной мембраны вследствие затрудненной их миграции в просвет бронхов.

Синтез лейкоцитами БАЛЖ TxB_2 , LTV_4 , PgI_2 , $PgF_{2\alpha}$ и PgE_2 не зависел от длительности БА. Эозинофилия ПК также не зависела от длительности заболевания и интенсивности синтеза лейкоцитами БАЛЖ PgI_2 , TxB_2 , $PgF_{2\alpha}$, PgE_2 . Отсутствие прогрессирующего увеличения синтеза лейкоцитами БАЛЖ TxB_2 , LTV_4 , PgI_2 , $PgF_{2\alpha}$, PgE_2 и эозинофилии ПК с течением БА свидетельствует об относительно стабильном диапазоне синтеза эйкозаноидов и уровня эозинофилов, однако колеблющегося в определенных пределах в зависимости от периода заболевания. Выявлена тенденция к обратной корреляции между синтезом лейкоцитами БАЛЖ LTV_4 и эозинофилией ПК ($r = -0,33$; $p = 0,08$). Тенденция к обратной корреляции между синтезом лейкоцитами БАЛЖ LTV_4 и эозинофилией ПК может объясняться тем, что LTV_4 является хемотаксическим фактором для эозинофилов, способствуя их притоку в ткани и снижению уровня в ПК.

Среди детей, которым проводилась бронхоскопия с биопсией бронха, у 15 (44%) пациентов значения $ОФВ_1$ находились в диапазоне 60—80% от должных, у 56% — показатели $ОФВ_1$ были выше 80%. Показатели бронхиальной проходимости, оцениваемой по $ОФВ_1$, не зависели от длительности заболевания, эозинофилии ПК и интенсивности синтеза лейкоцитами БАЛЖ PgI_2 , LTV_4 , TxB_2 , $PgF_{2\alpha}$ и PgE_2 . Независимость показателей бронхиальной проходимости от длительности БА свидетельствует о том, что нарушения легочной функции обратимы и зависят от периода заболевания. В отличие от хронического бронхита, при БА не отмечается прогрессирующего снижения бронхиальной проходимости, что определяет тактику использования бронхоспазмолитических препаратов: применение их в период обострения заболевания и постепенная отмена по достижении ремиссии.

Изучение возможной взаимосвязи между различными эйкозаноидами показало, что синтез TxB_2 лейкоцитами БАЛЖ прямо коррелировал с образованием других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — LTV_4 , PgI_2 , $PgF_{2\alpha}$ и PgE_2 ($p < 0,01$). Подобная достоверная взаимосвязь обнаружена и между другими вышеуказанными эйкозаноидами. Прямая корреляция между синтезом различных эйкозаноидов лейкоцитами указывает на активацию вследствие воспалительного процесса при БА метаболизма их общего предшественника — арахидоновой кислоты. Этот факт дает понимание причины многообразия клинических и морфологических проявлений БА, когда активация одного звена (например, метаболизма арахидоновой кислоты) по типу цепной

Таблица 3

Распределение морфологических и лабораторных показателей в зависимости от клинической характеристики БА

Характеристика БА	ЛТВ ₄ , % от общ. радиоактивности	PgI ₂ , % от общ. радиоактивности	PgF _{2α} , % от общ. радиоактивности	ТхВ ₂ , % от общ. радиоактивности	РК/БК	Толщина базальной мембраны, мкм
Длительность БА >5 лет	10,1 ± 1,2	7,7 ± 0,9	6,4 ± 0,8	6,5 ± 0,8	2,6 ± 0,3	6,8 ± 0,7
Длительность БА <5 лет	12,3 ± 2,8	5,7 ± 1	5 ± 1,1	5,5 ± 1,2	2,8 ± 0,3	6,5 ± 0,5
Эозинофилы ПК >10%	9,3 ± 1,3	6,7 ± 1,1	5,6 ± 0,9	5,2 ± 0,6	2,5 ± 0,4	8 ± 0,6
Эозинофилы ПК <10%	12,4 ± 2,1	7,6 ± 1	6,1 ± 0,9	6,7 ± 0,9	2,8 ± 0,3	6,2 ± 0,4
ОФВ ₁ < 60%	11,3 ± 2,8	7,4 ± 1,2	6,2 ± 0,9	6,7 ± 1,4	2,5 ± 0,3	7 ± 0,6
ОФВ ₁ 60—80%	9,8 ± 2	7,4 ± 1,6	5,7 ± 1	6,6 ± 1,5	2,9 ± 0,4	7,7 ± 0,5
ОФВ ₁ > 80%	11,9 ± 2,4	6,2 ± 1,1	5,6 ± 1	5,5 ± 0,6	2,5 ± 0,4	5,8 ± 0,5

РК — клетки реснитчатого эпителия, БК — бокаловидные клетки.

реакции приводит к стимуляции всех последующих. Параллельное увеличение синтеза простагландинов и ЛТВ₄ при БА косвенно свидетельствует об отсутствии преобладания какого-либо одного метаболического пути (липоксигеназного или циклооксигеназного) распада арахидоновой кислоты при БА. Зависимости интенсивности синтеза PgE₂, PgI₂, PgF_{2α} и ТхВ₂ от тяжести течения БА не выявлено. Тенденция к повышению синтеза с утяжелением течения БА отмечена только для ЛТВ₄ — синтез его лейкоцитами БАЛЖ при легкой и среднетяжелой БА составлял соответственно 6,5 ± 1,3% и 11,2 ± 1,8% от общей радиоактивности (p=0,09). Тенденция к повышению синтеза ЛТВ₄ с утяжелением БА свидетельствует о вовлеченности его в патогенез воспаления и возможности косвенной оценки тяжести заболевания по синтезу ЛТВ₄ лейкоцитами.

При разделении детей на группы в зависимости от длительности заболевания, эозинофилии ПК и значений ОФВ₁ подтверждены вышеуказанные заключения, а также дополнительно установлена достоверная прямая зависимость толщины базальной мембраны от эозинофилии ПК и степени нарушений бронхиальной проходимости (а косвенно — и тяжести БА), оцениваемой по ОФВ₁ (p<0,05) (табл. 3).

Изучение синтеза ТхВ₂, PgI₂, ЛТВ₄, PgF_{2α} и PgE₂ лейкоцитами и тромбоцитами ПК показало, что он не зависел от длительности БА. Аналогично лейкоцитам БАЛЖ, взаимосвязь между продукцией вышеуказанных эйкозаноидов имела тенденцию к прямой корреляции.

Заключение

Результаты исследования показали, что в комплекс методов оценки тяжести течения БА и выраженности аллергического воспаления бронхов можно

включить тест на БГР с гистамином и мониторинг уровня NOexh в выдыхаемом воздухе. Толщина базальной мембраны может служить морфологическим критерием тяжести БА у детей. Мы предполагаем, что при тяжелой БА нейтрофилы наряду с эозинофилами имеют значимую патогенетическую роль в реализации аллергического воспаления и клинических проявлений заболевания. У детей с БА активация метаболизма арахидоновой кислоты осуществляется как по липоксигеназному, так и циклооксигеназному путям с пропорциональным увеличением синтеза соответствующих производных. Наиболее информативными биологическими маркерами аллергического воспаления дыхательных путей при БА у детей являются увеличение NOexh и утолщение базальной мембраны бронхов. Решающей в определении тяжести течения БА у детей является оценка клинических и функциональных параметров. Результаты морфологического исследования могут иметь вспомогательное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина. — М., 1998. — 347 с.
2. Aizana T., Tamura G., Ohtsu H. et al. // Ann. of Allergy. — 1990. — Vol. 164. — P. 287—292.
3. O'Byrne P., Inman M. // J. Asthma. — 2000. — Vol. 37, № 4. — P. 293—302.
4. Flint K., Leung K., Hudspith B. et al. // Br. J. Med. — 1985. — Vol. 291. — P. 923—926.
5. Foster P., Ming Y., Matthei K. // Lab. Invest. — 2000. — Vol. 80, № 5. — P. 655—662.
6. Jatakanon A., Lim S., Kharitonov S. et al. // Thorax. — 1998. — Vol. 53, № 2. — P. 91—95.
7. Sheyanov M., Ovcharenko S., Makolkin V. // Eur. Respir. Soc. Congr. — Madrid, 1999. — P. 2000.