

УДК 616. 248-053.2+616.15-05

УЧАСТИЕ КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИЯ В КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ И ДЕЗАДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Глазова Т.Г.¹, Рывкин А.И.¹, Ларюшкина Р.М.¹, Побединская Н.С.¹

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново(153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, 8), e-mail: an230599@rambler.ru

Проведен анализ участия клеток крови и эндотелия в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при бронхиальной астме у детей. 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 МДА, повышение жесткости мембран клеток крови, накопление биоаминов в тромбоцитах, повышение агрегационной активности кровяных пластинок, усиление десквамации эндотелия, продукции эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена, активности фактора Виллебранда, снижение средней концентрации и содержания гемоглобина, средней продолжительности жизни эритроцитов, активности пероксидазы лейкоцитов и выработки антитромбина III. По мере увеличения тяжести заболевания происходило нарастание дезадаптационных изменений и уменьшение компенсаторно-приспособительных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, клетки крови, эндотелиальная дисфункция, компенсаторно-приспособительные, дезадаптационные изменения.

THE PARTICIPATION OF BLOOD SELLS AND ENDOTHELIUM IN THE COMPENSATORY ADAPTIVE AND DEZADAPTSIONNYE REACTIONS ATTACHED TO CHILDREN'S BRONCHIAL ASTHMA

Glazova T.G.¹, Ryvkin A.I.¹, Laryushkina R.M.¹, Pobedinskaya N.S.¹

Ivanovo State Medical Academy-residency and high education program-, Ministry of Public Health of Russia (153012, Ivanovo, Sheremetevsky Avenue, 8), e-mail: an230599@rambler.ru

The compensatory adaptive and dezadaptsionnye changes are exposed if children have bronchial asthma. The erythrocytes become roundish, the strengthen of the erythropoiesis, activity of enzymes in leukocytes, the level of nitric oxide, concentration of t-PA – all these characteristics belong to the compensatory adaptative changes. Changes of cytoarchitectonics of erythrocytes, aggregative activity and hemolysis of red corpuscles of blood, accumulation of MDA, increase of stiffness of membranes of blood sells, increase of serotonin and catecholamine in platelets, increase of platelets aggregation, strengthen of destruction of endothelium, the formation of endothelin-1, PA-I, activity of Willebrand factor, reduction of substance of hemoglobin, duration of erythrocytes life, activity of peroxidase of leukocytes and antithrombin III. All these characteristics belong to dezadaptsionnye changes.

Keywords: bronchial asthma, children, blood sells, disfunction of endothelium, compensatory adaptive, dezadaptsionnye changes.

Введение

Актуальность изучения бронхиальной астмы (БА) обусловлена ее высокой распространенностью и тенденцией последних лет к более тяжелому течению у детей. Несмотря на большое число исследований по данной проблеме и большой арсенал медикаментозных средств, используемых в терапии заболевания, далеко не во всех случаях удается достигнуть желаемых результатов. Это, вероятно, связано с наличием таких тонких

механизмов заболевания, которые способствуют персистенции воспалительного процесса в респираторном тракте, и комплексно не исследованы до настоящего времени.

Цель исследования

Провести комплексный анализ сопряженных изменений структурно-функциональных свойств клеток крови и эндотелия, а также научно обосновать их участие в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при бронхиальной астме у детей.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 367 детей, страдающих БА в возрасте 6-14 лет.

Контрольная группа - 35 здоровых детей того же возрастного диапазона.

Состояние клеток крови изучали, анализируя морфо-функциональные показатели эритроцитов (средний объем, диаметр, цитоархитектонику клеток, содержание и концентрацию в них гемоглобина, интенсивность эритропоэза и гемолиза [3], деформирующую и агрегационную способность), лейкоцитов (липидный состав и жесткость мембран [5], интенсивность перекисного окисления липидов [8], активность пероксидазы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы) и тромбоцитов (адгезивно-агрегационную активность [1], внутриклеточный уровень серотонина и катехоламинов [2], нитрат-ионов [Сидоренко Б.А.,1999], интенсивность перекисного окисления липидов [8]). Функциональное состояние эндотелия изучали по уровню эндотелина-1 (с использованием набора фирмы «Biomedica»), количеству десквамированных эндотелиоцитов в крови [4], активности фактора Виллебранда (с использованием набора «Axis-Shield Diagnostics Limited»), концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его ингибитора (PAI) (с использованием набора фирмы «Technoclone»), нитрит-ионов [7] и антитромбина III амидолитическим методом. Статистическая обработка данных проводилась на основе вариационной статистики. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями определялись коэффициенты парной корреляции (r).

Результаты исследования и их обсуждение

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

При выявлении компенсаторно-приспособительных изменений, связанных с развитием патологического процесса, мы руководствовались следующими критериями: физиологической ролью в организме каждого исследуемого показателя структуры и функции клеток крови и эндотелия, статистической значимостью их количественных различий, характером и направленностью корреляционных связей исследуемых

морфофункциональных характеристик, с критериями, отражающими активность воспалительного процесса и респираторную функцию, отвечающую за кислородную обеспеченность организма.

Анализ полученных данных показал, что с нарастанием тяжести заболевания изменения функциональной активности клеток крови и эндотелиоцитов усугублялись, возрастала напряженность компенсаторных механизмов.

У пациентов с легкой астмой адаптационные реакции со стороны красной крови, обеспечивались, в основном сохранением высокой способности эритроцитов к деформации (ПД – $0,18 \pm 0,002$ усл.ед.; контроль - $0,15 \pm 0,001$ усл.ед.) и преобладанием эритропоэза над гемолизом (140266 ± 1706 кл/сут. и 126677 ± 2565 кл/сут. – соответственно). Это свидетельствовало о высоком уровне функционального резерва системы эритрона, направленного на поддержание эффективного энергообеспечения метаболических превращений. Повышение деформирующей способности эритроцитов, обеспечивает, на наш взгляд, сохранение эффективной региональной гемодинамики и тканевой перфузии, снижая агрегационный потенциал крови.

По мере утяжеления воспаления указанные сдвиги приобретали дезадаптационный характер – при тяжелой БА происходило усиление гемолиза и снижение эритропоэза (189600 ± 4210 кл/сут. и 129960 ± 2201 кл/сут. – соответственно), накопление в циркуляции эритроцитов с измененной морфологией, сниженными деформируемыми свойствами (ПД – $0,13 \pm 0,003$ усл.ед) и резистентностью, высоким агрегационным потенциалом (показатель агрегации – $1,4 \pm 0,001$ усл.ед), который значительно возрастал по мере углубления обструктивных нарушений и активности воспаления, что рассматривается нами как срыв компенсаторного напряжения гемодинамической системы при тяжелых формах заболевания.

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. Данные изменения могут приводить к перестройке и редукции сосудистого русла с последующим ремоделированием в бронхолегочной системе, замыкающим патологический порочный круг, влекущий за собой еще более значительные нарушения гемотканевого обмена.

Анализ функциональных взаимосвязей кинетики эритроцитов с активностью воспаления и бронхиальной проходимостью выявил тесные взаимосвязи интенсивности эритропоэза и вентиляционно-респираторных нарушений ($r=+0,78$), гемолиза и активности воспалительного процесса ($r=+0,91$). Как мы полагаем, это свидетельствует о существовании

пусковых триггерных механизмов, запускающих преждевременную гибель красных клеток крови в условиях персистирующего аллергического воспаления.

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 ($0,196 \pm 0,007$ усл.ед. и $0,164 \pm 0,007$ усл.ед) и тяжелой астме ($0,202 \pm 0,009$ усл.ед. и $0,189 \pm 0,007$ усл.ед) свидетельствует о высокой интенсивности гликолитического превращения глюкозы, связанного с необходимостью энергетического обеспечения обменных реакций в активированных лейкоцитах и может расцениваться как проявление компенсаторно-приспособительных механизмов, обусловленных необходимостью энергетического обеспечения обмена веществ и функциональных свойств лейкоцитов.

В условиях нарастающей гипоксии и снижения активности пероксидазы ($0,156 \pm 0,012$ усл.ед), происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов (МДА – $5,56 \pm 0,111$ нМ/мл), увеличение жесткости мембран (ХС/ФЛ – $1,61 \pm 0,153$ усл.ед.), повышение чувствительность клеток к цитолитическому действию активационного апоптоза и генерация слабодифференцированных молодых лимфоцитов, обеспечивающих пролонгирование воспаления в бронхах.

Вместе с тем, нарастающая диспропорция мембранных липидов усугубляет дестабилизацию мембран, нарушает их проницаемость и выделение биологически активных аминов, приводящих к тканевым повреждениям, дефектам мембрано-рецепторного комплекса, изменениям β_2 -адренергической рецепции клеток и гиперреактивности бронхов.

При тяжелой астме можно выделить максимальное количество сопряженных связей метаболизма лейкоцитов с активностью аллергического воспаления, отражающих активное участие этих клеток в поддержании иммуновоспалительного процесса. Учитывая его максимальную выраженность и пролонгированный характер выявленных изменений в периоде ремиссии, мы расценили их как дезадаптационные.

При обострении заболевания имеет место усиленная десквамация интимы сосудов (циркулирующие эндотелиоциты - $19,8 \pm 0,6 \times 10^4$ /л), активация фактора Виллебранда ($185,4 \pm 1,2\%$), нарушение синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: повышение уровня эндотелина-1 ($1,3 \pm 0,02$ фм.) и оксида азота ($0,054 \pm 0,001$ ммоль/л), на фоне сниженной антитромбогенной ($62,8 \pm 10,3\%$) и плазминовой активности сосудистой стенки – снижения уровня тканевого активатора плазминогена ($8,38 \pm 1,1$ нг/мл) и повышения его ингибитора ($8,29 \pm 2,1$ Ед/мл), максимально выраженные при тяжелой астме. Отмеченная нами активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических

нарушений может потенцировать, в свою очередь, образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя усугублению эндотелиального дисбаланса и усилению сосудистой проницаемости. Это подтверждалось выявленными нами изменениями структурно-функциональных свойств тромбоцитов: увеличением агрегационной активности ($3,65 \pm 0,21$ сек), внутриклеточного содержания биоаминов – катехоламинов ($2,27 \pm 0,11$ усл.ед) и серотонина ($3,31 \pm 0,07$ усл.ед), нитрат-ионов ($0,85 \pm 0,04$ ммоль/л), процессов липопероксидации в кровяных пластинках ($2,79 \pm 0,09$ нмоль/мл) и жесткости тромбоцитарных биомембран ($2,7 \pm 0,4$ усл.ед.).

Мы полагаем, что выявленные тесные функциональные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции с маркером аллергического воспаления - NO^2 ($r=+0,78$) и респираторной активностью легких – ОФВ1 ($r=-0,82$), свидетельствуют об обширном повреждении интимы сосудов в результате бронхиальной обструкции, сопровождающейся выделением 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 провоспалительных и бронхоконстрикторных медиаторов, становясь непосредственными участниками этого процесса.

В результате микроэмболизации сосудов агрегатами тромбоцитов и вазоспазма, в участках легких со сниженным кровотоком возможно развитие бронхоконстрикции с последующим ремоделированием бронхов, что, по нашему убеждению, может служить основой персистирующего течения патологического процесса.

Наряду с этим, продукты гемокоагуляции являются мощными хемокинами, привлекающими в зону тромбообразования лейкоциты, высвобождающие протеолитические ферменты, пероксидазу, повреждающие дыхательные пути, способствуя развитию гиперреактивности и поддерживая воспаление в бронхах.

Мы полагаем, что участие эндотелия и тромбоцитов на всех этапах патологического процесса, высокая сопряженность изменений с активностью воспаления и респираторной дисфункцией, сохраняющаяся при стихании обострения, позволяет считать активацию тромбоцитов и эндотелиальную дисфункцию высокочувствительными маркерами активности воспаления.

Заключение

Таким образом, своевременная диагностика и распознавание реакций компенсаторно-приспособительного и дезадаптационного типа приобретает особую значимость при разработке методов направленной терапевтической коррекции, особенно у детей с легкой и

среднетяжелой астмой, для предотвращения возможности формирования отдаленных негативных последствий и улучшения контроля течения заболевания.

Список литературы

1. Берковский А.Л., Васильев С.А. Жердеева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / М.: Медицина, 1999. – 29 с.
2. Виноградов С.Ю., Диндяев С.В. Некоторые информативные и методические аспекты флюоресцентно-гистохимического анализа нейромедиаторных биоаминов //Депон. ВИНТИ. - 1988. – №7876. – С.88.
3. Мосягина Е.Н. Эритроцитарное равновесие в норме и патологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 271 с.
4. 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. – С. 50-52.
5. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций плазмы крови //Лабораторное дело. – 1982. - №4. – С. 26 -29.
6. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. - №2. – С. 38-43.
7. Скуп Д., Уэст Д. Основы аналитической химии: Пер. с англ. М.: Мир, 1979. – 152 с.
8. Yagi R., Omhawa H, Chishi N. //Analyt. Biochem. – 1979. – V.95. – P.351-358.

Рецензенты:

Решетова Т.Г., д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г.Иваново.

Краснова Е.Е., д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г.Иваново.