

Н.А. ОРЛОВА, Э.И. ЭТКИНА, Л.Л. ГУРЬЕВА, Г.Д. САКАЕВА, А.Р. БИКТАШЕВА,
Л.И. БАБЕНКОВА, А.А. ФАЗЫЛОВА

616-007.17-053.2/616.248

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Взаимосвязь соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой

Орлова Наталья Анатольевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней

450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. 8-917-422-66-30, e-mail: cmn2008@yandex.ru

С целью изучения взаимосвязи соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у 118 детей с бронхиальной астмой (БА) различной тяжести оценивались особенности «фенотипического портрета» и степень соединительнотканной дисплазии, содержание в сыворотке крови оксида азота, эндотелина-1 и циркулирующих эндотелиальных клеток крови. У детей с БА определяется нарастание выраженности соединительнотканной дисплазии с утяжелением бронхиальной астмы и достоверное повышение уровней эндотелиальных маркеров в периферической крови, зависящее от тяжести и периода болезни.

Ключевые слова: соединительнотканная дисплазия, эндотелий, бронхиальная астма, дети.

N.A. ORLOVA, E.I. ETKINA, L.L. GURJEVA, G.D. SAKAEVA, A.R. BIKTASHEVA, L.I. BABENKOVA, A.A. FAZILOVA
Bashkir State Medical University, Ufa

The interconnection of connective tissue dysplasia and structural-functional state of endothelium in children with bronchial asthma

In order to study the interconnection connective tissue dysplasia and structural-functional state of endothelium in 118 children with bronchial asthma (BA) of varying severity were assessed features «phenotypic portrait» and the degree of connective tissue dysplasia, content in the serum nitric oxide, endothelin-1 and circulating endothelial cells of blood. In children with asthma severity is determined by the growth of connective tissue dysplasia with a worsening of asthma and a significant increase in levels of endothelial markers in peripheral blood, depending on the severity and period of illness.

Keywords: connective tissue dysplasia, endothelium, bronchial asthma, and children.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной педиатрии, что связано с ее большой распространенностью, высокой частотой инвалидизации и значительным снижением качества жизни больных детей [1, 2, 3]. В международных и отечественных программных документах, посвященных вопросам диагностики, лечения и профилактики БА, подчеркивается выраженная гетерогенность заболевания, проявляющаяся не только различием между отдельными больными, но и динамикой патологического процесса у каждого больного. Одной из причин формирования индивидуальных особенностей течения БА можно рассматривать дисплазию

соединительной ткани (СТД) [4, 5]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных роли соединительнотканной дисплазии в развитии бронхолегочной патологии, вопрос взаимосвязи и взаимовлияния СТД и бронхиальной астмы в детской популяции остается недостаточно изученным. Одним из факторов, реализующих влияния СТД на формирование и течение БА, может быть изменение состояния сосудистой стенки, проявляющееся повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудов, неполноценностью эндотелиальной выстилки и, как следствие, нарушением функциональной активности эндотелия. По данным ряда авторов, повышенное содержание циркулирующих

эндотелиальных клеток (ЦЭК) характеризует наличие структурного изменения эндотелия у больных БА и отражает наличие активации или повреждения эндотелия [6]. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и в системе органов дыхания [7, 8, 9, 10]. Широкий функциональный диапазон таких эндотелиальных маркеров как эндотелин-1 (ЭТ-1), оксид азота (NO) предполагает непосредственное участие этих веществ в патофизиологических механизмах БА [11, 12, 13, 14].

Вопрос взаимосвязи структурно-функциональных изменений эндотелия и проявлений СТД у больных БА ранее не изучался. Вместе с тем рассмотрение многофакторной, системной модели заболевания позволит не только лучше понять патогенетические механизмы БА, но и улучшить качество оказания помощи пациентам, индивидуально оценивая каждого больного.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы

Нами обследовано 118 детей в возрасте от 6 до 12 лет с atopической бронхиальной астмой. Диагноз БА, степень тяжести и период болезни устанавливались в соответствии с критериями GINA и требованиями отечественных программных документов. Средний возраст пациентов составил $9,22 \pm 0,22$ лет. Большинство детей страдали БА легкой и средней степени тяжести (54 — 45,76% и 59 — 50,0% детей соответственно), тяжелая БА диагностирована у 5 (4,24%) больных. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с больными, не имеющих отягощенной наследственности по atopическим заболеваниям и содержанию общего IgE в сыворотке крови менее 60 МЕ/мл.

При обследовании детей использовались общеклинические методы, методы аллергодиагностики. Диагностика СТД основывалась на выявлении характерных внешних и внутренних фенотипических маркеров с использованием фенотипических таблиц Земцовского Э.В. [15] и общепринятых клинико-инструментальных методов. Для оценки степени диспластических изменений использовались критерии Т. Милковска-Димитровой [16] и балльная методика Фоминой Л.Н. [17].

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия в сыворотке крови определялось содержание оксида азота по концентрации конечных стабильных метаболитов методом Емченко Л.Н. (1994) и уровень эндотелина-1 методом прямого иммуноферментного анализа. Структурное состояние эндотелия оценивалось по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиальных клеток (ЦЭК), определяемых по методу J. Hladovec (1978) [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистической программы STATISTICA 6.0, с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий количественных показателей между двумя группами оценивалась по критерию Манна — Уитни. Различия относительных показателей изучались по χ^2 -критерию Пирсона, поправке Йетса. Корреляционный анализ включал определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева, наличие СТД диагностировано у всех обследованных больных, в то время как в группе контроля — лишь у каждого четвертого ребенка (24,39%, $\chi^2=115,75$, $p=0,00001$).

У большинства детей основной группы выявлялась легкая (40,68%) и средняя (50,85%) степень дисплазии СТ. Тяжелая степень диагностирована лишь у 10 (8,47%) пациентов. У всех детей контрольной группы с СТД (24,39%) определялась дисплазия СТ легкой степени. При сопоставлении результатов двух вариантов оценки степени СТД у больных БА — по критериям Т. Милковска-Димитровой и балльной системе Л. Фоминой, значимых различий не выявлено.

Выраженность СТД существенно отличалась у больных БА в зависимости от степени тяжести. Легкая степень СТД достоверно чаще выявлялась у больных легкой БА, чем при среднетяжелой степени болезни (81,48 и 6,78% соответственно, $\chi^2=73,86$, $p=0,00001$) и не определялась у детей с тяжелой БА. Средняя и тяжелая степень СТД с достоверно большей частотой имела у пациентов с тяжелым (60,00 и 40,0% соответственно, $p=0,0001$) и среднетяжелым (79,66% и 13,56% соответственно, $p=0,03$) течением заболевания. Ранговыми корреляциями подтверждается наличие четкой положительной ассоциации между степенью выраженности СТД и тяжестью БА ($R_s=0,754$, $p=0,0001$).

У детей основной группы спектр внешних маркеров СТД был существенно шире в сравнении с контролем. Фенотип больных достоверно чаще формировали изменения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде астенической конституции (62,71%), деформации грудной клетки (49,15%), гипермобильности суставов (48,31%), сколиоза (62,71%), плоскостопия (40,68%), удлинённого 4-го пальца кисти (47,46%), коротких кривых мизинцев (41,53%), утолщения ногтевых фаланг (27,12%) и проявлений челюстно-лицевого дисморфизма в виде «готического неба» (62,71%), неправильного роста зубов (56,78%), аномалий прикуса (61,86%), больших оттопыренных ушей (47,46%), эпиканта (53,39%).

Выявлены качественные особенности фенотипического «портрета» у больных БА различной степени тяжести. У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением болезни достоверно чаще, чем при легкой БА, выявлялись сколиоз (80,00, 74,58 и 48,15% соответственно, $\chi^2=9,09$, $p=0,01063$), гипермобильность суставов (80,00, 62,71 и 29,63% соответственно, $\chi^2=14,46$, $p=0,00073$), «готическое» небо (80,00, 77,97 и 44,44% соответственно, $\chi^2=14,22$, $p=0,00082$). Корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь между перечисленными внешними фенонами и более тяжелым течением болезни ($R_s=0,275-0,350$, $p=0,003-0,00001$).

У большинства (109 — 92,37%) детей основной группы дополнительными инструментальными методами исследования выявлялись внутренние фенотипические признаки СТД, причем их частота достоверно превышала соответствующие показатели у детей контрольной группы (51,22%, $p=0,00001$). Наиболее часто как в основной, так и в контрольной группе определялись малые аномалии развития сердца (92,37 и 43,91% соответственно), представленные пролапсом митрального клапана (ПМК) и дополнительными хордами левого желудочка (ДХЛЖ) и аномалии желчного пузыря (85,59 и 51,22% соответственно) в виде перетяжек и перегибов. У детей основной группы достоверно чаще в сравнении с контролем диагностированы ПМК (49,57 и 9,76% соответственно, $\chi^2=20,21$, $p=0,00004$) и ДХЛЖ (61,86 и 34,15% соответственно, $\chi^2=9,32$, $p=0,00945$). Аномалии желчного пузыря, достаточно распространенные среди детей обеих групп, тем не менее чаще обнаруживались у больных детей в сравнении с детьми группы контроля (85,59 и 51,22% соответственно, $\chi^2=20,14$, $p=0,00001$).

ПМК достоверно чаще имел место у больных с тяжелой и среднетяжелой БА, чем у больных с легким течением болез-



ни (80,0, 67,8 и 25,93% соответственно, $\chi^2=23,09$, $p=0,00012$). Напротив, частота регистрации ДХЛЖ была выше у детей с легкой БА, чем у пациентов с тяжелой и среднетяжелой степенью тяжести астмы (72,22, 20,0 и 33,89% соответственно, $\chi^2=10,56$, $p=0,03206$).

Согласно полученным данным, у детей, больных БА, уровни функциональных эндотелиальных маркеров достоверно превышали показатели детей группы контроля. Так, содержание эндогенного NO в сыворотке крови у детей основной и контрольной группы составило $66,59 \pm 4,45$ мкМ/мл и $29,86 \pm 0,77$ мкМ/мл соответственно ($p < 0,001$), концентрация ЭТ-1 определялась в значениях $0,525 \pm 0,06$ фмоль/мл и $0,22 \pm 0,01$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,01$). Количество ЦЭК у пациентов с БА более чем в два раза превышало показатели контрольной группы ($7,28 \pm 0,63$ и $3,03 \pm 0,22$ соответственно, $p < 0,001$).

Корреляционным анализом установлена положительная ассоциация повышенных уровней эндотелиальных маркеров с тяжестью БА. Интересно отметить большую ее достоверность для показателей содержания NO и ЭТ-1 ($R_s=0,618$, $p=0,0001$ и $R_s=0,606$, $p=0,0001$ соответственно), чем для количества ЦЭК ($R_s=0,268$, $p=0,023$). Наряду с этим выявлена прямая взаимосвязь уровня NO с концентрацией ЭТ-1 ($R_s=0,476$, $p=0,008$) и количеством ЦЭК ($R_s=0,437$, $p=0,0001$) и отсутствие ассоциаций между уровнями ЭТ-1 и эндотелиемии. Полученные данные предполагают, что повышенное содержание десквамированных эндотелиоцитов может быть обусловлено повреждением эндотелиальной выстилки сосудов в результате активации воспалительного процесса и накопления высокотоксичных метаболитов NO (пероксинитрита, пероксинитритной кислоты), образующихся при его повышенном синтезе.

При сравнительном анализе уровня NO у больных БА различной тяжести в период обострения выявлено достоверное увеличение показателя при тяжелом и среднетяжелом течение заболевания в сравнении с легким ($p=0,0001$). Максимально высокие значения концентрации NO обнаруживались при тяжелой астме ($116,14 \pm 11,54$ мкМ/мл), несмотря на то, что статистически значимых различий с показателями при среднетяжелой БА не наблюдалось ($93,51 \pm 2,75$ мкМ/мл, $p > 0,05$). Наряду с этим определялась положительная корреляция концентраций NO с тяжестью обострения ($R_s=0,344$, $p=0,022$). Полученные результаты предполагают наличие связи уровня эндогенного NO с интенсивностью воспалительного процесса при БА. В периоде ремиссии динамика уровня NO была сходной при различной тяжести БА. Так, нами отмечено достоверное снижение показателя при легком течение до $46,21 \pm 2,09$ мкМ/мл, при среднетяжелом и тяжелом — до $52,23 \pm 2,17$ мкМ/мл и $68,54 \pm 2,34$ мкМ/мл соответственно ($p=0,0005$) с сохранением статистически значимых различий в сравнении с контролем ($p=0,0001$).

Корреляционным анализом установлена слабая отрицательная взаимосвязь содержания NO с некоторыми вентиляционными параметрами ФВД ($ОФV_1$, $МОС_{50}$) при легком и среднетяжелом течении БА ($R_s=-0,201-0,189$, $p=0,032-0,043$ и $R_s=-0,193-0,191$, $p=0,038-0,042$ соответственно), сохраняющаяся и в периоде ремиссии заболевания. При тяжелой БА достоверной взаимосвязи между этими показателями не определялось, что, возможно, объясняется возрастанием удельного веса необратимого компонента обструкции за счет ремоделирования стенок бронхов.

Согласно результатам исследования, в периоде обострения БА, вне зависимости от тяжести, средний уровень ЭТ-1 достоверно превышал показатель контрольной группы ($0,22 \pm 0,01$ фмоль/мл), составляя при тяжелом варианте $-1,84 \pm 0,27$ фмоль/мл ($p=0,0001$). При сравнении средних значений содержания ЭТ-1 у больных БА различной тяжести достоверно более высокие показатели определялись при тяжелой и средне-

тяжелой степени заболевания в сравнении с легкой ($p=0,0001$ и $p=0,005$ соответственно). Максимальные средние показатели ЭТ-1 определялись при тяжелом течение заболевания, статистически значимо отличаясь от параметров при среднетяжелой БА ($p=0,024$). Интересно отметить отрицательную ассоциацию повышенных концентраций ЭТ-1 с параметрами ФВД ($ОФV_1$ и $МОС_{50}$), определяемую при среднетяжелом и тяжелом течении БА ($R_s=-0,272-0,201$, $p=0,039-0,046$ и $R_s=-0,325-0,299$, $p=0,012-0,021$ соответственно). Усиление корреляционной связи по мере нарастания тяжести заболевания можно объяснить прогрессированием необратимых изменений в стенке бронхов, учитывая выраженную профиброзную и пролиферативную активность ЭТ-1.

Период обострения БА любой степени тяжести характеризовался достоверно более высоким уровнем эндотелиемии в сравнении с контрольными значениями ($p=0,0001$). Сравнительный анализ изучаемого параметра в зависимости от тяжести течения заболевания показал, что у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА среднее количество ЦЭК достоверно не отличалось ($10,5 \pm 0,58$ и $10,16 \pm 0,46$ соответственно, $p > 0,05$), в то же время достоверно превышая показатель больных с легким течением ($8,4 \pm 0,65$, $p=0,0324$ и $p=0,029$ соответственно). В периоде ремиссии количество ЦЭК в крови достоверно снижалось у пациентов с легкой и среднетяжелой БА ($p=0,0318$ и $p=0,0001$ соответственно), однако превышало показатель у детей контрольной группы ($5,21 \pm 0,34$; $4,75 \pm 0,37$ и $3,03 \pm 0,22$ соответственно, $p=0,0001$). При тяжелом течение заболевания уровень эндотелиемии практически не изменялся ($7,31 \pm 0,28$, $p > 0,05$), несколько превышая аналогичный показатель при среднетяжелой и легкой БА ($p=0,034$).

У детей, больных БА, выявлены прямые корреляционные связи выраженности СТД с показателями структурно-функционального состояния эндотелия вне зависимости от степени тяжести. Наиболее отчетливая положительная взаимосвязь определялась между степенью выраженности СТД и количеством ЦЭК в крови ($R_s=0,288-0,418$, $p=0,036-0,002$). Можно предположить, что неполноценность соединительной ткани приводит к уменьшению прочности базальной мембраны, обеспечивающей целостность эндотелиального пласта, и способствует более легкому повреждению эндотелия травмирующими факторами. Значимость ассоциации возрастала у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания ($R_s=0,975$, $p=0,005$ и $R_s=0,418$, $p=0,002$ соответственно) в сравнении с легким ($R_s=0,288$, $p=0,036$). Усиление связи можно объяснить возрастающей степенью диспластических изменений по мере увеличения степени тяжести БА.

При всех вариантах течения БА нарастание выраженности СТД сопровождалось увеличением средних концентраций NO ($R_s=0,272-0,918$, $p=0,047-0,028$) и ЭТ-1 ($R_s=0,269-0,894$, $p=0,049-0,041$). С нарастанием степени тяжести заболевания отмечалось некоторое усиление корреляционной связи между проявлениями СТД и уровнями функциональных эндотелиальных маркеров. Так, при легкой БА ассоциация диспластических изменений с уровнями NO и ЭТ-1 была менее значимой ($R_s=0,272$, $p=0,047$ и $R_s=0,269$, $p=0,049$ соответственно), чем при среднетяжелом ($R_s=0,311$, $p=0,040$ и $R_s=0,316$, $p=0,042$) и тяжелом течение заболевания ($R_s=0,918$, $p=0,028$ и $R_s=0,894$, $p=0,041$). Одной из причин, объясняющих характер и динамику установленной взаимосвязи, может быть опосредованное влияние нарастающих структурных изменений на функциональную активность эндотелиальных клеток.

Таким образом, у детей с БА различной степени тяжести выраженность СТД в большей степени ассоциировалась со структурными изменениями эндотелия. Определенная взаимосвязь СТД с уровнями функциональных маркеров и сильная

прямая корреляционная связь между количеством ЦЭК и содержанием NO позволяет по выраженности СТД предполагать степень интенсивности структурно-функциональных изменений эндотелия в целом.

Принимая во внимание особенности фенотипического «портрета» детей с БА, была проанализирована взаимосвязь отдельных фенотипических признаков СТД с показателями структурно-функционального состояния эндотелия у больных БА различной степени тяжести. При легком течении БА достоверные связи с отдельными эндотелиальными маркерами имели такие фенотипические признаки СТД, как ГМС, сколиоз, деформация грудной клетки, ПМК и количественный маркер (число MAP, превышающее минимальный пороговый уровень 3). Наибольшее число ассоциаций имелось между перечисленными признаками и показателем структурного повреждения эндотелия. Так, нами установлена положительная корреляционная связь ГМС ($R_s=0,284$, $p=0,037$), сколиоза ($R_s=0,445$, $p=0,049$), деформации грудной клетки ($R_s=0,497$, $p=0,012$), ПМК ($R_s=0,283$, $p=0,038$) и количества MAP ($R_s=0,490$, $p=0,015$) с количеством десквамированных эндотелиоцитов. Наличие деформации грудной клетки слабо ассоциировалось с повышенным уровнем NO ($R_s=0,275$, $p=0,044$). Достоверных взаимосвязей между фенотипическими признаками СТД и уровнем ЭТ-1 у больных легкой БА не определялось.

Среднетяжелое течение астмы характеризовалось увеличением числа достоверных связей с показателями структурно-функционального состояния эндотелия. Нами определялось большее количество фенотипических признаков СТД, ассоциированных с маркером структурного состояния эндотелия. Так, установлена положительная ассоциация ГМС ($R_s=0,342$, $p=0,038$), сколиоза ($R_s=0,316$, $p=0,041$), деформации грудной клетки ($R_s=0,661$, $p=0,001$), ПМК ($R_s=0,294$, $p=0,023$), количества MAP ($R_s=0,361$, $p=0,015$) и ДХЛЖ (0,264, $p=0,045$) с количеством ЦЭК в крови. Наряду с этим выявлено большее число взаимосвязей с функциональными эндотелиальными маркерами. Деформации грудной клетки ($R_s=0,279$, $p=0,033$ и $R_s=0,306$, $p=0,041$ соответственно), ПМК ($R_s=0,278$, $p=0,033$ и $R_s=0,267$, $p=0,041$ соответственно) и количество MAP ($R_s=0,309$, $p=0,021$ и $R_s=0,545$, $p=0,019$ соответственно) положительно коррелировали с повышенным уровнем NO и ЭТ-1. Интересно отметить, что значимость связей для некоторых фенотипических признаков (деформации грудной клетки, ПМК, сколиоза) увеличивалась в сравнении с легкой БА.

При тяжелой БА общая структура корреляционных связей, определявшаяся при среднетяжелой БА, сохранялась, за исключением ассоциации между ДХЛЖ и ЦЭК, ставшей недостоверной. В то же время определялось усиление взаимосвязи ГМС ($R_s=0,913$, $p=0,030$), сколиоза ($R_s=0,921$, $p=0,026$), количества MAP ($R_s=0,968$, $p=0,007$), ПМК ($R_s=0,949$, $p=0,014$) с количеством ЦЭК и некоторое ослабление указанной связи для деформации грудной клетки ($R_s=0,968$, $p=0,007$). Определенная динамика имела во взаимосвязях между фенотипическими признаками СТД и уровнем NO. Так, значимость связей увеличивалась для ГМС ($R_s=0,894$, $p=0,041$), деформации грудной клетки ($R_s=0,913$, $p=0,030$), ПМК ($R_s=0,913$, $p=0,030$), количества MAP ($R_s=0,900$, $p=0,037$) и уменьшалась для сколиоза ($R_s=0,894$, $p=0,041$). Наряду с этим усиливалась ассоциация деформации грудной клетки ($R_s=0,894$, $p=0,041$), ПМК ($R_s=0,894$, $p=0,041$) и количества MAP ($R_s=0,949$, $p=0,014$) с содержанием ЭТ-1.

Проведенные нами исследования подтверждают многоплановую роль СТД как основы для формирования клинического полиморфизма БА. Установленные положительные ассоциации выраженности СТД с уровнями структурных ($R_s=0,288-0,975$, $p=0,036-0,005$) и функциональных ($R_s=0,269-0,918$, $p=0,049-$

0,028) эндотелиальных маркеров у детей, больных БА, позволяют рассматривать структурно-функциональные изменения сосудистой стенки как один из механизмов влияния СТД на реализацию клинических особенностей астмы. В связи с этим коррекция измененного метаболизма СТ может способствовать улучшению фонового состояния за счет стабилизации структуры сосудистой стенки и нормализации баланса многофункциональных эндотелиальных маркеров (NO и ЭТ-1), непосредственно вовлеченных в патофизиологию БА.

Выводы

1. У детей, больных бронхиальной астмой, выявляется дисплазия соединительной ткани преимущественно легкой (40,68%) и средней (50,85%) степени тяжести (по критериям Т. Милковска-Димитровой и критериям Л.Н. Фоминой). Выраженность соединительнотканной дисплазии нарастает с утяжелением бронхиальной астмы.

2. В фенотипическую картину больных бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани входят 13 внешних признаков, представленные изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата и проявлениями челюстно-лицевого дисморфизма, и 3 внутренних маркера (малые аномалии развития сердца, аномалии желчного пузыря и вегетативная дисфункция). Тяжесть бронхиальной астмы ассоциируется с гипермобильностью суставов, сколиозом, «готическим» небом, количеством второстепенных маркеров более 3 и наличием малых аномалий развития сердца.

3. У детей, больных бронхиальной астмой, определяется повышение уровней структурных и функциональных эндотелиальных маркеров в периферической крови, зависящее от тяжести и периода болезни.

4. У детей с БА различной тяжести выраженность СТД прямо коррелирует с показателями структурно-функционального состояния эндотелия. Фенотипические признаки СТД, ассоциированные с более тяжелым течением БА, положительно ассоциируются с повышенным уровнем эндотелиальных маркеров.

5. С учетом особенностей фенотипической картины пациентов с бронхиальной астмой и высокой степенью соединительнотканной дисплазии патогенетически обосновано включение в комплекс медикаментозной терапии последовательных курсов препаратов, улучшающих метаболизм соединительной ткани для опосредованной коррекции эндотелиальных изменений и повышения эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. (ред). Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. — М., 2005.
2. Bousquet J., Daures J.P. Modelization of cost assessment in childhood asthma is essential for policy markers. *Allergy* 2005; 60: 135-137.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: доклад рабочей группы GINA (global initiative for asthma): пересмотр 2002 г.: пер. с англ. — М., 2002.
4. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1998. — 21 с.
5. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Дисморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей. *Консилиум* 2000; № 1: 27-32.
6. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагностика* 2001; № 1: 50-52.

Полный список литературы на сайте www.pmarchive.ru