

На правах рукописи

Лозко Наталья Ивановна

**Нарушение микроциркуляции при бронхиальной астме у детей
по данным лазерной доплеровской флоуметрии**

14.01.08-педиатрия

Автореферат на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва -2019

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Геппе Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

Мизерницкий Юрий Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделом

Лукина Ольга Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, отделение функциональной диагностики, врач отделения; отделение клинической физиологии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «_____» _____ 2019г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: ул. Трубецкая д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой в педиатрии во всех возрастных группах и несмотря на все успехи современной медицины занимает лидирующие позиции среди хронических неспецифических заболеваний легких у детей [Global strategy for asthma management and prevention (GINA), 2018].

При БА наблюдается хроническое воспаление дыхательных путей с развитием повторных эпизодов бронхиальной обструкции и вовлечением в воспалительный процесс различных органов и систем. Воспаление сопровождается гиперреактивностью бронхов, а также нарушением в микроциркуляторном отделе с повышением сосудистой проницаемости, дистрофией тканей, клеточной пролиферацией [GINA, 2018]. В развитии патологического процесса при БА активно участвует вся система микроциркуляции, от изменений в которой зависит уровень перфузии и метаболизма в тканях. Расстройства микроциркуляции (МЦ) играют важную роль, оказывая влияние на течение и прогрессирование заболевания [Ларюшкина Р.М. 2015, Рывкин и соавт., 2004; АЧучалин А.Г., 2012]. Биологически активные вещества при хроническом воспалении вызывают структурные и функциональные нарушения в микроциркуляторном русле [Holowatz L. A., 2008]. Раннее проведенные немногочисленные исследования в период обострения заболевания выявили спазм артериол, расширение венул, увеличение численности артериоло-венулярных анастомозов, внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, повышение сосудистой проницаемости, дистрофию и пролиферацию клеток. Воспаление при БА сопровождается увеличением количества грубодисперстных положительно заряженных белков (С-реактивного белка, глобулинов, фибриногена) и одновременно уменьшается численность отрицательно заряженных альбуминов, это сопровождается изменением гемoeлектрического статуса крови [Тихонова И.В., и соавт., 2016]. В ответ на гипоксию, развивается полицитемия, повышается вязкость крови сопровождаемая резким снижением

кровотока. Повышается способность эритроцитов к адгезии и их деформируемость при гипоксии, ацидозе, полиглобулии. Возникают грубые морфологические изменения эритроцитов, возрастает «критический» радиус проходимости эритроцитов, запускается процесс сладжирования [Хондюшина И.Н., и соавт., 2011]. Хронический воспалительный процесс при БА сопровождается не только бронхиальной гиперреактивностью, но и истощением компенсаторных возможностей МЦ. В стадию ремиссии сохраняются изменения гомеостаза, но степень их выраженности существенно уменьшается.

В связи с этим исследование микроциркуляции при БА у детей, а также коррекция выявленных нарушений составляют важное и актуальное направление в современной педиатрии. Вместе с тем, работ посвященных комплексной оценке микроциркуляции немного, в педиатрической практике единичные. Тогда как в педиатрической практике актуальны неинвазивные методы, позволяющие исследовать состояние микрокровотока, одним из которых является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Главным преимуществом метода ЛДФ считается высокая чувствительность к меняющейся ситуации в сосудистом русле.

Цель исследования

Изучить состояние микроциркуляторных нарушений методом лазерной доплеровской флоуметрии при бронхиальной астме у детей с различной тяжестью заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить характер микроциркуляторных нарушений методом лазерной доплеровской флоуметрии у детей с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания.
2. Сопоставить показатели лазерной доплеровской флоуметрии у детей с бронхиальной астмой с показателями у детей без нарушений со стороны респираторной системы.
3. Изучить изменения параметров микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой на фоне проводимой терапии.

4. Изучить корреляции между показателями микроциркуляции, клиническими проявлениями и функцией внешнего дыхания (методом спирометрии и компьютерной бронхофонографии) у детей.

Научная новизна

Впервые проведен анализ базальной микроциркуляции (перфузия, сатурация смешанной крови, уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла) у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания и в последующие 3 месяца. Впервые при легкой и среднетяжелой бронхиальной астме у детей осуществлен контроль за состоянием микроциркуляторного русла методом ЛДФ. Впервые сопоставлены данные микроциркуляции у детей с легкой и среднетяжелой БА с показателями МЦ у практически здоровых детей. Впервые проведен амплитудно-частотный анализ факторов контроля микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания в динамике и выявлены прогностические параметры обострения при легкой и среднетяжелой БА у детей. Впервые изучена и показана взаимосвязь показателя перфузии и степени тяжести заболевания, функции внешнего дыхания по данным спирометрии и компьютерной бронхофонографии, контролем над астмой по валидизированному опроснику ACQ-5. Изменения ЛДФ-граммы позволяет уточнить степень расстройства микроциркуляции в зависимости от тяжести и обострения БА. Подходы к профилактике и терапии БА должны быть направлены на купирование воспаления и нормализацию микроциркуляции.

Практическая значимость

Впервые дана оценка параметров базального кровотока (перфузия, сатурация смешанной крови, уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла) и амплитудно-частотного спектра модуляции кровотока у практически здоровых детей в возрасте 6-17 лет, что может быть полезным в диагностике различных заболеваний и способствовать выявлению расстройств на ранних сроках болезни и проведению контроля лечебного процесса с подбором индивидуальной фармакотерапии.

Для выявления расстройств микроциркуляции у больных детей с бронхиальной астмой рекомендовано комплексное исследование перфузии, уровня кровенаполнения сосудистого русла, сатурации смешанной крови с выделением средних показателей этих значений и их модуляции с включением амплитудно-частотных факторов контроля кровотока в период обострения и ремиссии. Для уточнения степени расстройства МЦ при БА у детей целесообразно применять не инвазивный высокочувствительный метод лазерной доплеровской флоуметрии отражающий состояние кровотока в режиме реального времени.

Целесообразно использование ЛДФ в качестве дополнительного метода диагностики у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой для оценке тяжести обострения и эффективности проводимой противоастматической терапии.

Больные с длительно сохраняющимися проявлениями бронхообструкции имеют риск повторных обострений, что требует переоценки тяжести заболевания и обострения с целью коррекции терапии обострения и усиления базисной терапии в соответствии с современными рекомендациями.

Установлено, что тяжесть обструкции коррелирует с показателем перфузии и является дополнительным критерием для верификации тяжести заболевания и обострения.

Взаимосвязь с данными функции внешнего дыхания по данным спирометрии и компьютерной бронхофонографии дает возможность использовать данный метод, как дополнительный, для оценки тяжести заболевания, обострения и эффективности проводимой фармакотерапии, особенно у детей младшего возраста.

Оценку контроля астмы у детей по валидизированному опроснику целесообразно проводить под наблюдением родителей для объективной оценки эффективности лечения, что позволит вести соответствующий возрасту образ жизни.

Коррекция микроциркуляторных расстройств может внести вклад в повышение эффективности терапии БА.

Основные положения выносимые на защиту

1. У детей с бронхиальной астмой выявлено изменение микроциркуляции по мере нарастания степени тяжести заболевания и восстановление кровотока в период ремиссии.
2. Модуляция кровотока при бронхиальной астме происходит за счет включения активных факторов контроля (нейрогенного, миогенного).
3. Замедленное восстановление показателей микроциркуляции свидетельствует о необходимости пролонгированного лечения.

Апробация и внедрение в практику

По результатам диссертации опубликовано 3 научных работы. Фрагменты научно исследовательской работы были представлены на следующих конференциях:

Межрегиональная медицинская научная конференция «Актуальные проблемы респираторных заболеваний: путь длиною в жизнь» (Тверь, 2015). Оценка функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии у детей первых 5 лет.

I-ый Всероссийский форум с международным участием «Здоровье женщин и детей в Российской Федерации: социальные и медицинские аспекты» (Москва, 2016). Лазерная доплеровская флоуметрия у детей с бронхиальной астмой.

XII Научно-практическая конференция посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова. «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2017). Методы изучения микрогемоциркуляторных изменений при бронхолегочной патологии у детей.

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. INTERNATIONAL CONGRESS/ Communi. Laser Doppler Flowmetry in the evaluation of microcirculation in children with bronchial asthma. Франция, Париж, 2018.

XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике нарушений микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой. Москва, 2018.

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) 03.12.2018г. Результаты исследования используются в лечебной работе УДКБ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в учебном процессе на кафедре детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Личное участие автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, осуществляла анализ и обобщение полученных данных. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановки задач, их реализации, статистической обработки и анализа полученных данных, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрение в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08- Педиатрия, а также области исследования согласно п.6 паспорта специальности «Педиатрия».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения и обсуждения результатов, выводов и

практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 148 источника (82 отечественных и 66 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исходя из цели и задач исследования, было обследовано 160 детей 6-17 лет на базе кафедры детских болезней лечебного факультета УДКБ. Контрольная группа включала 50 практически здоровых детей. Из 110 исследуемых детей с БА 73 с легкой БА, 37 (ДИ 23,9%-41,0%) среднетяжелая БА. Диагноз БА установлен в соответствии с критериями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2017 и GINA 2017». Диагноз обострение БА основывался на усилении клинической картины под воздействием триггеров (вирусные инфекции, контакт с аллергенами), экспираторная одышка, навязчивый сухой и малопродуктивный кашель, стеснение в груди, сухие свистящие хрипы при аускультации, шумное свистящее дыхание). Длительность БА на момент обследования составила([медиана интерквартильный размах]) 5,30 [3,00-10,00] лет. Форма бронхиальной астмы у всех детей была атопической. У большинства детей с БА выявлена отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность, при легкой БА -86%, при среднетяжелой БА -93%.

Основными триггерами обострения БА были вирусные инфекции (40%) и контакт с аллергеном (>50%). БА сопровождалась коморбидными заболеваниями: аллергический ринит (40%) и атопический дерматит (33%). Все исследования у детей с БА проводились исходно на 2-4 день обострения легкой БА и среднетяжелой БА, через 7-10 дней через 1 и 3 месяца.

В период обострения при легкой БА дети принимали короткодействующие β_2 агонисты (КД-В2), при среднетяжелой (КД-В2) и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). При достижении контроля заболевания назначалась базисная терапия: при легкой БА антагонисты антилейкотриеновых рецепторов (АЛР) (n=55) или низкие дозы иГКС (n=18). При среднетяжелой БА

низкие и средние дозы иГКС в комбинации с β_2 агонистами длительного действия (B2-ДД).

Методы исследования включали анализ данных анамнеза, общие клинические исследования, аллергологическое исследование (кожные пробы, определение Ig E). Наряду с этим у всех детей оценивалась функция внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате « Spiro-2» (CareFusion Ltd., США). Оценивались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Пробу с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг) считали положительной при приросте ОФВ1 (>12%).

Для проведения компьютерной бронхофонографии (КБФГ) использовали бронхофонографический диагностический автоматизированный комплекс «Паттерн-1». Оценивался акустический компонент работы дыхания (АКРД) в разных частотных диапазонах (низкочастотном- 0,2-1,2 кГц, среднечастотном > 1,2-5 кГц, высокочастотном > 5-12,6 кГц).

Симптомы астмы мониторировали клинически с помощью валидизированного опросника ACQ-5 (в баллах).

Микроциркуляция оценивалась с помощью аппарата «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА» Москва). Исследование проводили в режиме «ЛДФ+спектрофотометрия», используя канал лазерной доплеровской флоуметрии- ЛДФ (показатель микроциркуляции ПМ) и канал оптической тканевой оксиметрии- ОТО (доставка и потребление кислорода в микроциркуляторном русле, сатурация смешанной крови (SO₂) и уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла (Vr)). Состояние базальной микроциркуляции оценивали по среднему значению показателя перфузии ПМ (средний поток крови в интервалах времени), измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.). Параметр σ - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови, также измеряется в перфузионных единицах, отражает временную изменчивость перфузии, среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Параметр Kv- коэффициент вариации, определяет

соотношение между величиной среднего потока крови и ее изменчивостью ($K_v = \sigma / M \cdot 100\%$). Учитывали также вклад активных (эндотелиальный- 0,0095-0,02 Гц; нейрогенный- > 0,02-0,05 Гц; миогенный- >0,05-0,15 Гц) и пассивных (дыхательный-> 0,15-0,4 Гц; сердечный->0,4-1,6 Гц) факторов контроля кровотока. Ввиду разброса амплитуд колебаний кровотока амплитудно-частотных факторов контроля оценивали показатель $A/3\sigma \cdot 100\%$ (где А-амплитуда колебаний, а σ -среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии), тем самым исключили влияние нестандартных условий на результаты исследования.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей. Сигнал ЛДФ фиксировали однократно с оценкой параметров микроциркуляции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat Pro 6.2.0.0 (AnalystSoft Inc., США). Непараметрические данные описывали как медианы [интерквартильный размах]. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$. Для сравнения двух групп использовали U- критерий Манна-Уитни. Сравнение нескольких групп проводилось с использованием критерия Данна.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования были установлены опорные показатели микроциркуляции у детей, не имеющих нарушений со стороны органов дыхания, что имеет важное значение для физиологии дыхания и выделения диагностических критериев при развитии патологического процесса в бронхолегочной системе. Полученные средние величины микроциркуляции в ходе исследования показали отсутствие возрастных особенностей периферического кровотока. Исследование базального кровотока у пациентов из контрольной группы не показало достоверно значимых различий у детей 7-12 лет и у детей в возрасте > 12 лет. Показатели перфузии у детей контрольной группы находились в пределах от 22 до 29 пф. ед. и в среднем составили $25,29 \pm 0,34$ пф.ед.

(рис.1). Это позволяет использовать эти данные в качестве опорных показателей для выявления расстройств у детей с БА в зависимости от тяжести и периода болезни, и может помочь в выборе терапии и ее мониторингировании.

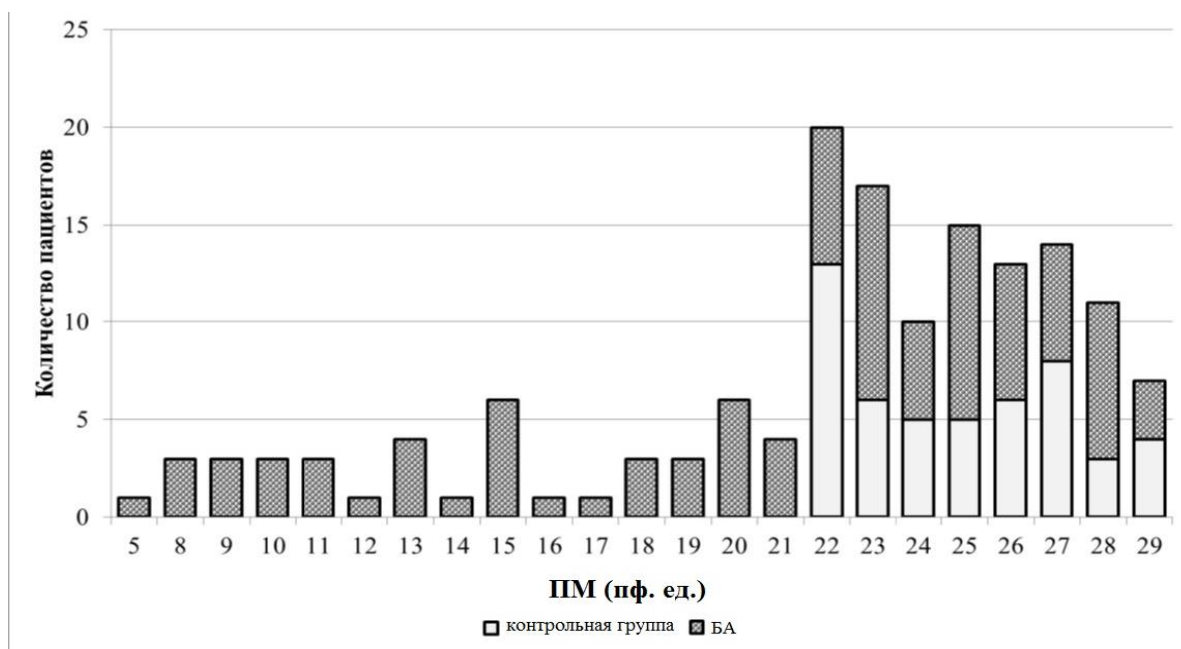


Рисунок 1– Распределение ПМ и у детей с БА (n=110, контрольная группа n=50) в возрасте от 7 до 17 лет.

Все дети с БА обследованы в период обострения. У детей с БА показатели имели широкий разброс от 5 до 29 пф. ед. (рис.1). Проведенное комплексное обследование детей в период обострения БА выявлены сильные высоко достоверные различия по величине перфузии у детей среднетяжелой БА ($13,7 \pm 0,66$ пф.ед., при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$). При легкой БА в период обострения показатель средней величины перфузии в целом не имел статистически значимых различий от контрольной группы ($23,6 \pm 0,56$ пф.ед и $25,29 \pm 0,34$ пф.ед. соответственно; $p > 0,05$) (Таб.№1). Вероятно незначительная обструкция не влияет на микрогемодинамику в период обострения, тогда как выраженная обструкция вызывает снижение микроциркуляции сопряженное с метаболизмом и газообменом.

Детальный анализ показал, что у 33,8% пациентов с легкой БА (n=25) отмечалось более выраженное снижение ПМ- менее 21 пф.ед. (в среднем $15,6 \pm$

2,7 пф.ед.), что было сопоставимо с таковыми у пациентов с обострением среднетяжелой БА.

Динамика наблюдения в течении трех месяцев пациентов с легкой БА в целом не имела статистически значимых различий от контрольной группы, изменения незначительны и кратковременны (ПМ через неделю составил $24,7 \pm 0,37$ пф.ед., через месяц $23,2 \pm 0,65$ пф.ед, а через 3 месяца $24,0 \pm 0,56$ пф.ед ($p > 0,05$) (Таб.№2). Отсутствие достоверных статистически значимых изменений уровня перфузии при легкой БА свидетельствует, что незначительная обструкция дыхательных путей не влияет на вышеперечисленный показатель.

Таблица 1 – Средние показатели микроциркуляции у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой в период обострения (исходно) и через неделю терапии ($M \pm m$)

Показатель и	Исходно при обострении		Через неделю терапии		Контрольная группа
	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА	
ПМ, пф.ед	$23,6 \pm 0,56$	$13,7 \pm 0,66^*$	$24,7 \pm 0,37$	$21,3 \pm 0,79^{**}$	$25,29 \pm 0,34$
σ , пф.ед.	$2,48 \pm 0,15$	$2,47 \pm 0,28$	$2,43 \pm 0,12$	$2,41 \pm 0,88$	$2,68 \pm 0,20$
Kv, %	$10,6 \pm 0,82$	$18,5 \pm 1,89^*$	$8,4 \pm 0,45^{**}$	$7,4 \pm 0,64^{**}$	$13,0 \pm 1,31$
*$p < 0,001$ при сравнении с контрольными данными. **$p < 0,05$ при сравнении с контрольными данными. Примечание. В таблицах 1 и 2: БА- бронхиальная астма; ПМ- среднее арифметическое показателя микроциркуляции; σ - среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания кровотока от среднеарифметического значения; Kv - коэффициент вариации					

При среднетяжелой БА у детей в динамике в течение первой недели наблюдения выявлено повышение перфузии с $13,7 \pm 0,66$ пф.ед до $21,3 \pm 0,79$ пф.ед. ($p < 0,001$). В последующий месяц и через 3 месяца от начала лечения наблюдался значительный рост показателя микроциркуляции $23,4 \pm 0,90$ пф.ед. ($p < 0,001$) и $24,1 \pm 0,88$ пф.ед. ($p < 0,05$) (табл.2).

Увеличение перфузии отмечено на фоне адекватной базисной терапии в режиме постоянного дозирования. Таким образом, по нашим данным изменения микроциркуляции в период обострения БА кратковременны и незначительны при легкой БА и более длительны и существенны при среднетяжелой БА.

Таблица 2 – Средние показатели микроциркуляции у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатели	Через месяц терапии		Через 3 месяца терапии		Контрольная группа
	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА	
ПМ, пф.ед.	23,2 $\pm$ 0,65	23,4 $\pm$ 0,90*	24,0 $\pm$ 0,56	24,1 $\pm$ 0,88	25,29 $\pm$ 0,34
Б, пф.ед.	2,41 $\pm$ 0,12	2,5 $\pm$ 0,16	2,63 $\pm$ 0,12	2,64 $\pm$ 0,21	2,68 $\pm$ 0,20
Kv, %	12 $\pm$ 0,87	12,8 $\pm$ 2,36	9,0 $\pm$ 0,44	8,84 $\pm$ 0,77	13,0 $\pm$ 1,31

* $p < 0,001$ при сравнении с контрольными данными.

** $p < 0,05$ при сравнении с контрольными данными.

Нарушение микроциркуляции при хроническом воспалении отражают изменения в микроциркуляторном русле всего организма. Возникающая в ответ на гипоксию полицитемия и повышение вязкости крови приводят к сладжированию с полной или частичной закупоркой микрососудов, сопровождаемое спазмом артериол и отражается снижением кровотока, что показано в нашем исследовании в период обострения БА. При хроническом воспалении сохраняются отклонения гомеостаза и в период ремиссии, но степень выраженности снижается, отмечен рост показателя перфузии в течении трех месяцев.

В группе детей с легкой БА (33,8%) со сниженными исходными значениями ПМ (15,6 $\pm$ 2,7 пф.ед.) наблюдается статистически значимый рост ПМ уже в течение первой недели наблюдения до 20,3 $\pm$ 0,48 пф.ед., с окончательной нормализацией через 1 месяц 23,2 $\pm$ 0,72 пф.ед. и не отличался от контрольного уровня через 3 месяца наблюдения на фоне базисной терапии. Это характеризует, что легкая БА клинически гетерогенна по своему течению. У 1/3 пациентов

показатели более выражены, что свидетельствует о целесообразности пролонгированного назначения иГКС в период обострения БА.

Исследование показателей модуляции кровотока у детей с легкой и среднетяжелой БА не выявило статистически значимых различий от показателей у детей из контрольной группы в период обострения и ремиссии. Отсутствие динамики показателя среднеквадратичного отклонения МЦ подтверждает возможность системы МЦ модулировать тканевой кровоток у детей с БА, как при тканевой гипоксии, так и в период ремиссии.

Сохранность механизмов модуляции сосудистого просвета подтверждается данными изменения коэффициента вариации, зависимо от степени бронхиальной обструкции, и направленных на увеличение перфузии тканей. Однако, мы отметили снижение коэффициента вариации через неделю и к третьему месяцу исследования. Сосудистые изменения при бронхиальной астме (утолщение сосудистой стенки и инфильтрация ее воспалительными клетками, гипертрофия мышечного слоя) не позволяют системе микроциркуляции компенсировать патологию в сосудистом русле полностью и способствует истощению вазоактивной функции микрососудов. Кратковременная гипоксия с одновременным воздействием воспалительных агентов уже на ранних стадиях БА повреждает эндотелий сосудов с формированием аномальной сосудистой реактивности. Полученные результаты динамики Kv возможно связаны с сосудистой дисфункцией.

Оценка сатурации смешанной кров (SO₂) (артериолы с оксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином) и общий уровень кровенаполнения сосудистого русла (Vr) в период обострения при легкой и среднетяжелой БА и в динамике, в целом не показал существенных изменений по сравнению с контрольной группой (табл. № 3,4).

Таблица 3 – Сатурации (SO₂) у детей с легкой и среднетяжелой БА в обострении и контрольной группе, M±m (%)

SO ₂ , M±m, %	Контрольная группа	Исходно в обострении		1 месяц	
		Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА
M	84,4±1,00	85,5±0,57	83,2±2,01	85,1±0,52	84,7±0,80
σ	1,04±0,05	1,00±0,08	1,32±0,11	1,05±0,08	1,23±0,16
Kv	1,35±0,10	1,06±0,07	1,04±0,07	1,31±0,13	1,54±0,18

*p<0,05 при сравнении с контрольными данными.

Таблица 4 – Динамика показателя уровня кровенаполнения сосудистого русла (Vr), M±m (% , от. ед.)

Vr, M±m,от.ед., %	Контроль ная группа	Исходно в обострении		1 неделя		1 месяц		3 месяца	
		Легкая БА	Среднетя желая БА	Легка я БА	Среднетя желая БА	Легка я БА	Среднетяж елая БА	Легкая БА	Среднетяж елая БА
M	9,00± 0,24	9,31± 0,19	8,74± 0,34	9,38± 0,22	9,54± 0,35	9,70± 0,20	9,21± 0,40	9,76± 0,22	9,93± 0,30
	0,51± 0,07	0,43± 0,02	0,35± 0,03	0,47± 0,02	0,60± 0,04	0,45± 0,2	0,46± 0,03	0,42± 0,02	0,43± 0,03
Kv,%	4,64± 0,23	4,96± 0,30	4,25± 0,38	5,01± 0,28	6,54± 0,47	4,00± 0,14	4,40± 0,18	4,64± 0,23	4,32± 0,31

*p<0,05 при сравнении с контрольными данными.

В исследовании проводилась также оценка рисков последующих обострений в подгруппах детей с легкой и среднетяжелой БА.

При изучении ФВД по данным спирометрии в период обострения БА в подгруппе детей с легкой БА ОФВ1 более 80% от долженствующий нормы выявлен у 12 пациентов (16,2%), менее 80%- у 61 (83,8%); в подгруппе среднетяжелой БА ОФВ1 менее 80% от нормы был обнаружен у всех пациентов. В период затяжного обострения (более недели) у детей с легкой и среднетяжелой БА показатели ОФВ1 менее 80% от нормы сохранялись более недели, восстановление происходило в течении 2-3 недель после обострения. ФЖЕЛ при легкой БА составляла 76,4±11,4% от долженствующей нормы, при среднетяжелой

67,5±11,3%. Из 74 пациентов с обострением у 60 (80,4%) в течении 3 месяцев обострения не наблюдались, терапия была адекватной. У 10 (13,6%) имели обострения через месяц и 4 (6,0%) в течении последующих трех месяцев. Из 36 пациентов, имеющих исходно затяжное обострение (более 1 недели), у 13 (36,7%) не было дальнейших обострений, у 18 (50%) были обострения через месяц и 5 (13,3%)- через 3 месяца.

У 30 пациентов имеющих исходно затяжное обострение БА показатель ПМ составил 14,3±1,26 пф.ед. и оставался без динамики в течение недели. У 70 пациентов без затяжного обострения показатель ПМ составил 17,8±2,1 пф.ед., и быстрее восстанавливается в первой течение недели до 20,1±1,37 пф.ед. Таким образом у больных с длительно сохраняющимися проявлениями бронхообструкции имеют повышенный риск повторных обострений и требуют повторной оценки степени тяжести БА, адекватной терапии обострения с пролонгированной базисной терапией в соответствии с современными рекомендациями. Следовательно независимо от тяжести БА, у пациентов с сохранением обструкции нижних дыхательных путей более одной недели наблюдения, риск обострения через 1 и 3 месяца примерно в 2,5 раза выше, чем у пациентов без первичного затяжного обострения.

Таким образом, по нашим данным изменения микроциркуляции в период обострения БА кратковременны и незначительны у большинства детей при легкой БА и более длительны и существенны при среднетяжелой БА. Нарушения МЦ поддерживают хронический воспалительный процесс и нарушения метаболизма, сопряженного с газообменом. Патологические сдвиги при хроническом воспалении являются результатом одновременного влияния многих факторов: гиперкапнии, гипоксемии, нарушения вентиляции, интоксикации продуктами метаболизма, патологического воздействия биологически активных веществ, нарушения реологических свойств крови и др.

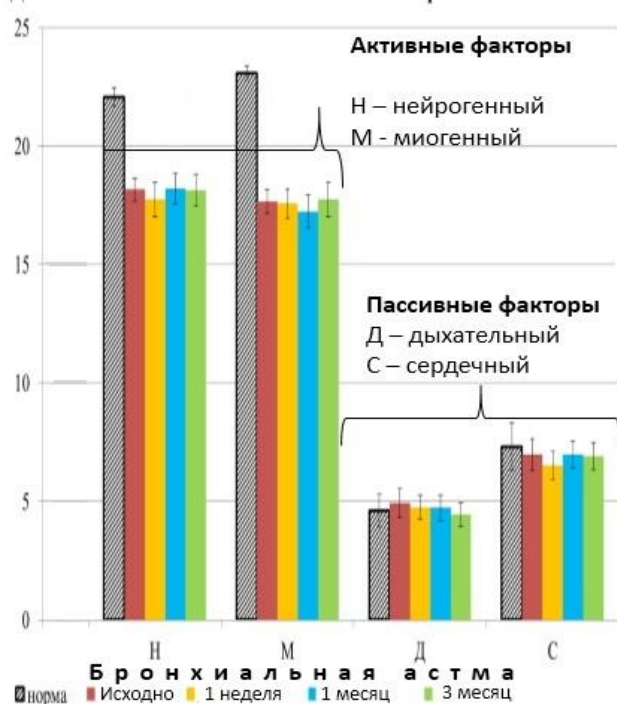
Исследование амплитудно-частотного спектра факторов активного (нейрогенный, миогенный) и пассивного (дыхательный и сердечный) контроля

показало, что выраженная обструкция дыхательных путей сопровождается изменением нейрогенной и миогенной функции микрососудов.

В период обострения наблюдается статистически значимое уменьшение миогенного ($8,4 \pm 1,3\%$) ($p < 0,001$) компонента в сравнении с группой контроля ($23,08 \pm 1,2\%$) преимущественно при среднетяжелой БА. В то время при легкой БА миогенный компонент изменяется незначительно ($17,7 \pm 1,8\%$) (Рис. №2,). Снижение амплитуды миогенных колебаний свидетельствует о вазоконстрикции. При обострении среднетяжелой БА обострения были выражены в первую, вторую неделю обострения, с улучшением параметров, но при отсутствии нормализации более чем у 30% детей. При легкой БА этот показатель также снижен, но статистически недостоверно. Следует отметить, что миогенный компонент контроля перфузии при легкой БА, у некоторых детей снижался до $15,48 \pm 0,76\%$. Эти данные подтверждают необходимость пролонгированного не менее трех месяцев лечения препаратами противовоспалительного действия при легкой, и 4-6 месяцев при БА средней тяжести препаратами противовоспалительного действия, с контролем через две недели и три месяца.

Снижение нейрогенного компонента умеренно выражено при обострении среднетяжелой БА $12,6 \pm 1,2\%$ и незначительно при легкой БА $18,2 \pm 0,93\%$, в сравнении с группой контроля $21,7 \pm 1,3\%$ (рис. 2). Так как нейрогенные колебания отражают периферическое сопротивление артериол (вход микроциркуляторного русла), то падение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о повышении периферического сопротивления, вазоконстрикции.

Динамика активных и пассивных компонентов при легкой БА



Динамика активных и пассивных компонентов при БА средней тяжести

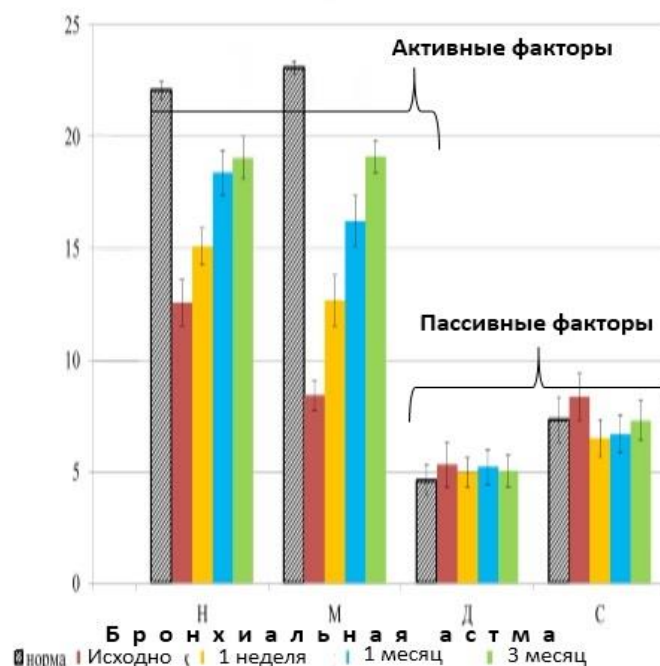


Рисунок 2 – Динамика активных (нейрогенный, миогенный) и пассивных (дыхательный, сердечный) факторов контроля, при среднетяжелой и легкой БА (%)

В динамике отмечено увеличение амплитуды нейрогенного и миогенного факторов контроля, как при легкой так и при среднетяжелой БА (Рис.№2). Это отражает снижение периферического сопротивления артериол, как следствие вазодилатация и увеличение притока крови в нутритивное русло. Однако показатель амплитуды нейрогенного и миогенного факторов контроля у детей с БА был ниже, чем в контрольной группе за весь период наблюдения. Коррекция нарушений в системе микроциркуляции может играть важную роль в процессе лечения. При легкой БА у более чем 30% детей отмечено снижение миогенного фактора контроля в течении одной двух недель обострения. Это подтверждает необходимость пролонгированного лечения препаратами противовоспалительного действия и/ или в комбинации с бронхолитиками длительного действия.

Анализ влияния пассивных факторов контроля (дыхательный, сердечный) не показал существенных и статистически значимых различий в

сравнении с группой контроля (Рис.№2). Все же можно отметить тенденцию к увеличению дыхательного компонента при среднетяжелой БА. Это указывает на застойные явления в веноулярном звене. Сердечный компонент имеет широкий разброс показателей, в сочетании с тахикардией при среднетяжелой БА.

В ходе исследования была обнаружена сильная достоверная корреляция между показателем ПМ и тяжестью БА ($p < 0,001$), умеренная с ОФВ1 ($p < 0,001$), слабая отрицательная связь с бронхолитическим тестом ($p = 0,002$) и отсутствовала с ин. Тиффно ($p = 0,675$) (Таб. №5).

Выявленная высокая отрицательная корреляционная связь между показателем перфузии ПМ и величиной АКРД в высокочастотном (> 5 кГц; $p < 0,001$) и низкочастотном ($0,2-1,2$ кГц; $p < 0,001$) диапазонах КБФГ, и слабая отрицательная корреляция в среднечастотном диапазоне АКРД ($1,2-5$ кГц; $p = 0,015$) (табл. 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи ПМ при обострении БА с показателями ФВД (спирометрия, КБФГ), ACQ-5 и тяжестью БА

показатели		г	р
спирометрия	ФЖЕЛ, %	0,045	0,66
	ОФВ1, %	0,557	$< 0,001$
	Бронхолитический тест ОФВ1 > 12 %	-0,309	0,002
	ин. Тиффно, %	-0,042	0,675
КБФГ	$< 0,2-1,2$ Гц	-0,767	$< 0,001$
	$1,2-5,0$ Гц	-0,242	0,015
	$> 5,0-12,6$ Гц	-0,684	$< 0,001$
Тяжесть		-0,841	$< 0,001$
Опросник	АСQ-5	-0,673	$< 0,001$

*г- коэффициент корреляции

**р – достоверность отличия его от 0

Обнаружена сильная отрицательная корреляция между показателем среднего значения перфузии ПМ и балльной оценкой симптомов контроля БА согласно валидизированному опроснику ACQ-5 ($p < 0,001$) (Таб. №5). При плохом контроле заболевания у пациентов с легкой и среднетяжелой БА ПМ был низким и составил

13,7±3,8 пф. ед. и средний балл по опроснику ACQ-5 >1,5. При стабилизации состояния и нормализации показателей микроциркуляции отмечена корреляция с улучшением контроля заболевания уже в течении первой недели у большинства больных, но у 7 пациентов со среднетяжелой БА сохранялся частичный контроль БА (0,75-1,5), при этом величина ПМ составила 12,39±1,04пф. ед. ($p<0,001$), у 6 пациентов- неконтролируемая БА (>1,5) с ПМ 8,44±0,57 пф.ед. ($p<0,001$). Через 1 месяц наблюдения контроль заболевания достигнут у всех больных.

ВЫВОДЫ

1. По данным исследования микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии бронхиальная обструкция обострения легкой БА сопровождается преходящими нарушениями системы микроциркуляции. При легкой бронхиальной астме в период обострения показатель перфузии не отличался от такового у детей без нарушений со стороны респираторного тракта и составил 23,6±0,56 пф.ед. ($p>0,05$). Вариабельные изменения перфузии, модуляции кровотока, коэффициент вариации направлены на улучшение метаболизма тканей.
2. При обострении среднетяжелой БА изменения показателя перфузии были более значительным 13,7±3,76 пф.ед. и достоверно ниже, чем в контрольной группе 25,3±0,34 пф.ед. ($p<0,05$).
3. Механизмы модуляции кровотока сохранены в течение периода наблюдения до трех месяцев у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой в сравнении с группой контроля.
4. У детей среднетяжелой бронхиальной астмой вазоконстрикция носит функциональный характер, стихает по мере ликвидации обострения. При этом модуляция кровотока происходит за счет факторов активного контроля. При легкой бронхиальной астме изменения незначительны и кратковременны.
5. Несмотря на возникающие нарушения микроциркуляции у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой показатели сатурации смешанной крови и уровня кровенаполнения сосудистого русла не отличаются от показателей условно здоровых детей (контрольная группа).

6. Положительная динамика показателей микроциркуляции указывает на эффективность проводимой терапии у большинства детей со среднетяжелой бронхиальной астме и нормализуется через три месяца. У 1/3 детей отсутствие восстановления микроциркуляции через месяц указывает на пересмотр текущей терапии и необходимость пролонгированного не менее трех месяцев лечения при легкой и 4-6 месяцев при среднетяжелой БА препаратами противовоспалительного действия.

7. В комплексной оценки тяжести и прогноза бронхиальной астмы помимо функции внешнего дыхания использование валидизированного опросника ACQ-5, показателей микроциркуляции позволит улучшить диагностику и совершенствование подхода к терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики нарушений микрогемоциркуляции у детей в качестве опорных показателей могут быть использованы средние параметры перфузии, модуляции кровотока и коэффициент вариации полученные у здоровых детей без респираторной патологии.

2. Параметры базального кровотока и амплитудно-частотный спектр модуляции кровотока (активные, пассивные) могут быть использованы как дополнительные критерии оценки тяжести, прогноза БА и контроля терапии.

3. Больные с длительно сохраняющимися проявлениями бронхообструкции имеют риск повторных обострений и требуют назначения и ГКС в период обострения БА и пролонгированной базисной терапии не менее трех месяцев при легкой БА и 4-6 месяцев при среднетяжелой БА в соответствии с современными рекомендациями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лозко Н.И.** Межрегиональная медицинская научная конференция «Актуальные проблемы респираторных заболеваний: путь длиною в жизнь» (Тверь, 2015). Оценка функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии у детей первых 5 лет.

2. **Лозко Н.И.** I-й Всероссийский форум с международным участием «Здоровье женщин и детей в Российской Федерации: социальные и медицинские аспекты» (Москва, 2016). Лазерная доплеровская флоуметрия у детей с бронхиальной астмой.
3. **Лозко Н.И.** XII Научно-практическая конференция посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова. «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2017). Методы изучения микрогемоциркуляторных изменений при бронхолегочной патологии у детей.
4. **Лозко Н.И.** Возрастные параметры нормы компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии / Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Герасимов А.Н., Денисова В.Д., Ботнева А.В., **Лозко Н.И.**, Денисова В.Д. // **Вопросы практической педиатрии.** – 2018.- 13 (1).- С. 40-44.
5. **Лозко Н.И.** Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей / **Лозко Н.И.**, Колосова Н.Г., Н.А Геппе, В.Д. Денисова // **Сеченовский вестник.** – 2018.– №3(33) – С. 31-34
6. **Лозко Н.И.** Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой / Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Герасимов А.Н., Денисова В.Д., **Лозко Н.И.**, Сидоров В.В. // **Доктор. Ру.**–2018.-№5.- С. 37-41.
7. **Лозко Н.И.** EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. INTERNATIONAL CONGRESS/ Communi. Laser Doppler Flowmetry in the evaluation of microcirculation in children with bronchial asthma . Франция, Париж, 2018.
8. **Лозко Н.И.** XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике нарушений микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой. Москва, 2018.

Список сокращений

АД- атопический дерматит

АКРД- акустический компонент работы дыхания

АЛР- антилейкотриеновые препараты

АР- аллергический ринит

БА- бронхиальная астма

иГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды

КБАР- компьютерная бронхофонография

КД-В2- короткодействующие β_2 агонисты

Кv- коэффициент вариации

ЛДФ- лазерная доплеровская флоуметрия

МЦ- микроциркуляция

ОФВ1- объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПМ- показатель микроциркуляции

Пер. ед. - перфузионная единица

СКО - среднее квадратическое отклонение

В2-ДД- β_2 агонисты длительного действия