

На правах рукописи

Денисова Вероника Дмитриевна

**Клинико-функциональные особенности нарушений микроциркуляторно-
тканевых систем у детей с бронхиальной астмой**

14.01.08 –Педиатрия

Автореферат на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский 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, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделом; руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России

Давыдова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Институт подготовки медицинских кадров, кафедра педиатрии и общественного здоровья, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «21» декабря 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ 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 «___» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент  **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Нарушение микроциркуляции является важным патогенетическим звеном в формировании бронхиальной астмы (БА) (П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, 2012). Морфофункциональные изменения кровеносных сосудов связаны с нарушениями структуры дыхательных путей и вентиляционной функции легких, прогрессирующими при воспалении. Функциональные нарушения микроциркуляции в дыхательной системе коррелируют с прогрессированием БА (Федорова О.Ф., Петрова В.Д. и др., 2016). Адаптацию периферического кровотока к изменяющимся условиям окружающей среды в соответствии с потребностями организма обеспечивают нервные, гуморальные и локальные регуляторные факторы (GINA, 2020). Хроническое течение БА, с повторяющимися эпизодами бронхиальной обструкции, характеризуется недостаточным контролем симптомов, что нередко обусловлено неадекватной терапией и требует совершенствования методов диагностики тяжести и степени контроля заболевания.

Оценить изменения, возникающие в микроциркуляторном русле у детей с БА, можно используя различные методы, позволяющие осуществить комплексную оценку состояния наиболее значимых звеньев микроциркуляторно-тканевых систем, транспорта кислорода и окислительного метаболизма тканей.

Современные методы оценки микроциркуляции включают в себя: капилляроскопию ногтевого ложа и лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ). Методы являются неинвазивными, что особенно важно в педиатрии. Моментальная визуализация обеспечивает быстрое получение информации о параметрах функционирования микроциркуляторного русла с различных участков поверхности тела в реальном времени.

Таким образом комплексная оценка параметров микроциркуляторно-тканевых систем позволит более точно определить характер и выраженность

патофизиологических нарушений при БА и оптимизировать подходы к их коррекции у детей.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные варианты нарушений микроциркуляторно-тканевых систем у детей с БА различной степени тяжести с учетом контроля течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить опорные показатели параметров, отражающих состояние микроциркуляторно-тканевых систем у здоровых детей различного возраста с помощью неинвазивных инструментальных методов (капилляроскопия ногтевого ложа и лазерная доплеровская флоуметрия)
2. Исследовать состояние микроциркуляторно-тканевых систем у детей с БА различной степени тяжести 6-18 лет в зависимости от степени контроля заболевания.
3. Сопоставить результаты оценки микроциркуляторно-тканевых систем у детей с БА различной степени тяжести с параметрами функции внешнего дыхания.
4. Выявить наиболее значимые параметры микроциркуляции у детей с БА и определить их прогностическую значимость.

Научная новизна

Впервые у детей с БА различной степени тяжести было проведено комплексное исследование микроциркуляторно-тканевых систем, с помощью ЛДФ и капилляроскопии ногтевого ложа со специализированным программным обеспечением с учетом достигаемого контроля течения заболевания. Полученные данные были сопоставлены с показателями контрольной группы детей без бронхолегочной патологии. Проведен анализ показателей базальной микроциркуляции (перфузия, сатурация смешанной крови, уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла) у детей с БА в зависимости от степени тяжести заболевания на протяжении 6 месяцев на фоне базисной терапии. Впервые проведен анализ активных и пассивных факторов контроля

микроциркуляции у детей с БА, в зависимости от степени тяжести заболевания, в динамике, и выявлены прогностические параметры обострения БА. Получены дополнительные факторы микроциркуляторно-тканевых систем, играющие роль в патогенезе развития БА, выявлены параметры микроциркуляции характеризующие тяжесть течения заболевания у детей. Учитывая роль гипоксии в патогенезе БА, изучена значимость ферментативной системы NADH которая принимает участие в окислительном метаболизме в период обострения и ремиссии БА.

Практическая значимость

Методы лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии способствуют выявлению расстройств микроциркуляции у детей с БА в режиме реального времени и могут рассматриваться в качестве дополнительных методов диагностики БА у детей для оценки контроля течения заболевания.

Комплексное исследование перфузии, уровня кровенаполнения сосудистого русла, сатурации смешанной крови с учетом модуляции амплитудно-частотных факторов контроля кровотока в период обострения и ремиссии БА у детей улучшает диагностику тяжести заболевания и мониторинг терапии.

Впервые дана комплексная оценка микроциркуляторно-тканевых систем у здоровых детей и у детей с БА различной степени тяжести (оценка базального кровотока, факторов его регуляции, ширина периваскулярной зоны, число функционирующих капилляров и диаметр различных отделов капилляров). Проведена оценка кофермента (NADH) участвующего в окислительном метаболизме, что может быть полезным маркером в оценке нарушений при БА.

Основные положения выносимые на защиту

- 1) При нормализации клинических симптомов у детей с БА нарушения микроциркуляции сохраняются длительно, от 2-4 месяцев при легкой бронхиальной астме, до 6 месяцев при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме.
- 2) При тяжелой неконтролируемой и/или частично контролируемой БА возникает декомпенсация параметров регуляции кровотока, что свидетельствует о предрасположенности к более частым обострениям.
- 3) У детей с обострением БА различной степени тяжести отмечено статистически значимое снижение уровня NADH, свидетельствующее об увеличении затрат данного кофермента при устранении гипоксии в ткани.

Апробация и внедрение в практику

По результатам диссертации опубликовано 4 научных работы. Фрагменты научно исследовательской работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: на I-ый Всероссийский форум с международным участием «Здоровье женщин и детей в Российской Федерации: социальные и медицинские аспекты» (Москва, 2016); XII Научно-практическая конференция посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова. «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2017); European respiratory society. International congress (Франция, Париж, 2018); XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. (Москва, 2018); IX Образовательный международный консенсус по респираторной медицине в педиатрии (Иваново, 2020); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Лондон, 2020)

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Результаты исследования используются в лечебной работе УДКБ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет), а также в учебном процессе на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова 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, сбора, 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 8 научных работ, 6 из которых, в рецензируемых журналах (3 оригинальные статьи).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 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 19 рисунками и 20 таблицами. Список литературы включает 100 источника (60 отечественных и 40 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исходя из цели и задач исследования, обследовано 102 ребенка с БА различной степени тяжести 6-18 лет на базе УДКБ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова. Контрольная группа включала 30 практически здоровых детей. Из 102 пациентов с БА у 43 диагностировано легкое, у 39 среднетяжелое и у 20 детей тяжелое течение. Диагноз аллергической БА установлен в соответствии с критериями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2017», GINA 2018, 2020 и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА, 2019г.

Длительность БА на момент обследования составила ([медиана интерквартильный размах]) 6,2 [3,00-10,00] лет. У большинства детей с БА выявлена отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность, при легкой БА -80%, при среднетяжелой БА -89%, при тяжелой БА- 95%(табл.1).

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных детей с БА различной степени тяжести (n=102)

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Число пациентов	43	39	20
Средний возраст, лет	13 [7±3,9]	10 [7±2,8]	13,5 [3,5±2,0]
Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям	80%	89%	95%
Триггеры обострения			
Острые респираторные инфекции	50%	48%	48%
Причинно-значимый аллерген	45%	40%	50%
Сопутствующие заболевания			
Аллергический ринит	45%	70%	83%
Атопический дерматит	20%	25%	17%

Методы исследования включали анализ данных анамнеза, общие клинические исследования, аллергологическое обследование (кожные пробы, определение общего и специфических Ig E). У всех детей оценивалась функция внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате «Spiro-2» (CareFusion Ltd., США): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ).

Комплексная оценка микроциркуляторно-тканевых систем проводилась с помощью неинвазивных методов обследования. Объект исследования – ладонная поверхность безымянного пальца. Оценивали основные показатели микроциркуляции и факторы регуляции кровотока 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 квадратическое отклонение от среднего значения потока крови, измеряется в перфузионных единицах, отражает временную изменчивость перфузии, среднюю модуляцию кровотока. Параметр Kv- коэффициент вариации, определяет соотношение между величиной среднего потока крови и ее изменчивостью ($Kv = \sigma / M \cdot 100\%$).

Учитывали также вклад активных (эндотелиальный, нейрогенный миогенный) и пассивных (дыхательный, сердечный) факторов контроля кровотока. (Рис.1) Амплитуды колебаний кровотока оценивали по формуле $A/3\sigma \cdot 100\%$ (где A-амплитуда колебаний, а σ -среднеквадратическое отклонение

колебаний перфузии), тем самым исключили влияние нестандартных условий на результаты исследования (А.И.Крупаткин, В.В.Сидоров, 2005).

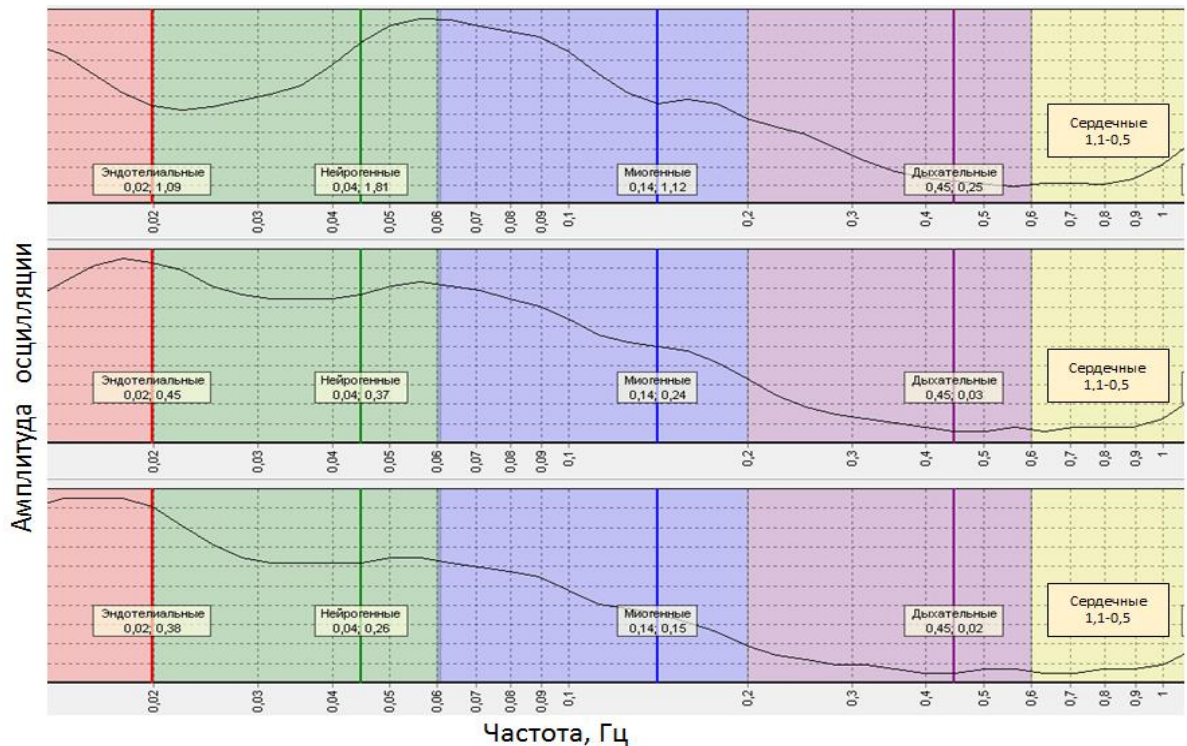


Рисунок 1. Интерфейс обработки активных и пассивных факторов регуляции кровотока

Активные: эндотелиальные колебания (диапазон 0,0095-0,02 Гц), нейрогенные колебания (диапазон 0,002-0,052), миогенные колебания (диапазон 0,007-0,15 Гц); пассивные: дыхательная волна (диапазон 0,15-0,4 Гц), пульсовая волна (диапазон 0,8-1,6 Гц);

С помощью лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД) производится оценка содержания различных коферментов. Определение содержания NADH является одним из способов оценки функционального состояния дыхательной цепи. Показатель I_f отражает уровень концентрации в исследуемой области эндогенных флюорофоров.

Капиллярное звено микроциркуляции оценивалось с помощью диагностического аппарата общеклинического применения «Капилляроскан-01» (разработка ООО «НЭТ РФ»). Обработка и оценка данных капилляроскопии производилась с помощью специального программного обеспечения (оценивались такие параметры как форма и размер капилляров, число

функционирующих капилляров первой линии, ширина периваскулярной зоны) (Козлов В.И., 2015).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием базовых методов описательной статистики, параметрических и непараметрических методов сравнения независимых и связанных групп посредством использования критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона, методов корреляционного анализа с использованием компьютерной программы "Statistica 8.0 Portable».

Результаты исследования и их обсуждение

В проведенном нами исследовании впервые произведена комплексная оценка микроциркуляторно–тканевых систем с помощью современных неинвазивных методов обследования, в комплексе с оценкой параметров функции внешнего дыхания у детей с БА различной степени тяжести вне обострения заболевания. Для получения опорных показателей МЦ проведено амбулаторное обследование детей в возрасте 6–18 лет без острых и хронических заболеваний. Дети с БА были обследованы через 2-3 недели после ликвидации основных симптомов обострения, а так же через 3 и 6 месяцев.

Контроль БА, согласно GINA 2018, 2020гг., оценивается по наличию клинических симптомов связанных с БА: дневных и ночных приступов, потребность в короткодействующих β_2 агонистах и ограничения физических нагрузок и повседневной активности.

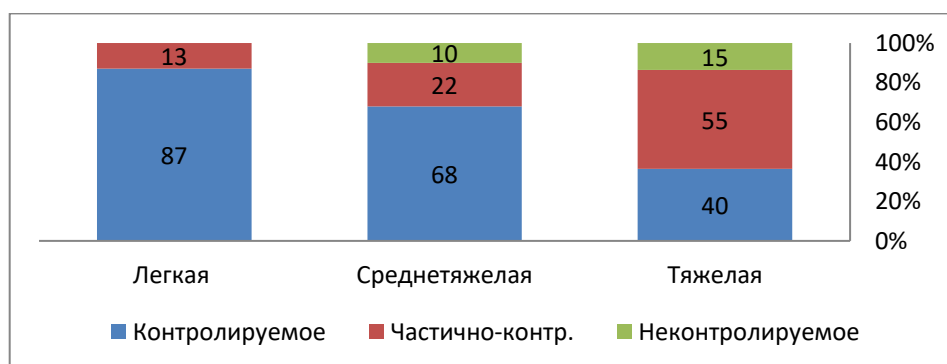


Рисунок 2. Контроль заболевания у детей с БА различной степени тяжести, в %

У 87% детей с легкой БА, 68% - со среднетяжелой и 40% детей с тяжелой БА было контролируемое течение заболевания (клинико-лабораторная ремиссия). Частичный контроль БА отмечался у детей с легкой БА у 13%, со среднетяжелой БА у 22% и 55% с тяжелой БА соответственно (рис. 1).

При исследовании ФВД у детей с разной степенью тяжести БА: показатели ОФВ₁ в среднем составили у детей с легкой БА $91,77 \pm 1,2\%$, со средне тяжелой БА $87,8 \pm 1,61$ и тяжелой БА $82,73 \pm 1,26\%$. ПСВ – у детей с легкой БА $90,6 \pm 2,4\%$, со среднетяжелой БА $85,73 \pm 2,09\%$, и тяжелой БА $83,47 \pm 2,34\%$. Показатель ОФВ₁ между пациентами с легкой и тяжелой БА отличался на $9,1 \pm 1,2\%$ ($p \leq 0,05$). Положительный бронхолитический тест выявлен у 41,2 % детей с легкой БА, 57,1 % со среднетяжелой и 89% с тяжелой БА. Тест с бронхолитиком (сальбутамол 200-400 мкг) считали положительным при приросте ОФВ₁ ($>12\%$ и 200 мл). Положительный бронхолитический тест может свидетельствовать о наличии у пациентов бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции несмотря на отсутствие выраженных симптомов заболевания.

Среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) у здоровых детей с 6 до 18 лет составило $25,8 \pm 2,67$ пф.ед. Параметр σ , оценивающий среднее колебание перфузии относительно значения потока был равен $2,67 \pm 1,3$ пф.ед., коэффициент вариации (Kv) $6,63 \pm 8,7\%$. Среднее значение объемного кровенаполнения ткани (Vr) равнялось $8,42 \pm 1,8$ пф.ед. Оценка сатурации SO₂ крови осуществляется методом оптической тканевой оксиметрии в микроциркуляторном русле (в состав которого входят артериолы с оксигемоглобином, капилляры с окси- и дезоксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином), т.е. осуществляется оценка смешанной крови. Среднее значение SO₂ у контрольной группы детей составило $85,81 \pm 4,6$ пф.ед.

Амплитуда колебаний факторов регуляций у детей контрольной группы составила для пассивных факторов - дыхательного $0,37 \pm 0,03$ пф.ед. и сердечного $0,67 \pm 0,03$ пф.ед.; для активных факторов - нейrogenного $1,19 \pm 0,38$ пф.ед., миогенного $0,93 \pm 0,04$ пф.ед. и эндотелиального $1,17 \pm 0,48$ пф.ед. Это

согласуется с данными, полученными другими исследователями (Н.В.Бабошин, 2016).

Достоверно значимых различий параметров микроциркуляторного русла по данным капилляроскопии у детей разного возраста получено не было. Однако установлено, что с возрастом диаметры всех отделов капилляра и ширина периваскулярной зоны имеют тенденцию к увеличению. Также с возрастом отмечается увеличение числа функционирующих капилляров первой линии и ширина периваскулярной зоны (Табл.2).

Таблица 2 – Капилляроскопические параметры микроциркуляторного русла у контрольной группы детей (от 4 до 18 лет), $M \pm m$

Показатель	1-я гр. (n=18), 4-6 лет	2 гр. (n=29), 7-13 лет	3 гр. (n=30), 14-18 лет	p, критерий Манна-Уити, между 1 и 3 гр.
Диаметр артериального отдела, мкм	8,5± 2,5	9,05± 2,0	12,05± 2,3	p>0,05
Диаметр переходного отдела, мкм	17,0 5± 2,0	14,55± 2,5	16,0 5± 1,90	p>0,05
Диаметр венозного отдела, мкм	7,55± 2,3	10,35 ± 2,0	10,35±2,3	p>0,05
Количество функционирующих капилляров, шт	10,55± 2,3	11,55 ± 2,9	12,55± 4,5	p>0,05
Периваскулярная зона, мкм	56,5± 8,1	86,5± 6,5	100, 5± 8,0*	p<0,05

Полученные данные у детей контрольной группы в последующем были использованы как опорные значения для сравнения с результатами полученными у детей с БА.

В раннее проведенном исследовании (Лозко Н.И, 2019г.) выявлено существенное снижение ПМ у детей при обострении БА легкого и среднетяжелого течения. Нашей задачей было изучение изменений МЦ после ликвидации признаков обострения, в том числе и у детей с тяжелым течением заболевания.

У детей с легкой БА при оценке основных параметров микроциркуляции методом ЛДФ через 2-3 недели после обострения сохраняются изменения ПМ статистически не значимые ($p \geq 0,05$), которые в динамике через 4-6 недель быстро нормализовались.

У детей со среднетяжелой БА через 3-4 недели после обострения показатели ПМ были достоверно снижены ($21,15 \pm 0,66$ пф.ед). В течение последующих 3-6 месяцев эти изменения у 57% детей восстанавливались до нормы более медленно, чем у детей с легкой БА. У 25% детей изменения показателей ПМ сохраняются и через 6 мес.

Наиболее выраженные изменения ПМ отмечались у детей с тяжелой БА. Исходно ПМ у этих пациентов был достоверно ниже нормы ($18,79 \pm 1,93$ пф.ед., $p < 0,05$). У 2/3 пациентов данный показатель не восстановился и через 6 месяцев наблюдения (табл.3).

Таблица 3 – Сравнение показателя микроциркуляции (ПМ) у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести и контрольной группы ($M \pm m$), пф.ед.

	Легкая БА (n=43)	Среднетяжелая БА (n=39)	Тяжелая БА (n=20)	Контрольная группа (n=30)
Исходно	$23,98 \pm 1,05^*$	$20,15 \pm 0,66^{**}$	$18,79 \pm 1,93^{**}$	$25,78 \pm 2,9$
3 месяца	$24,46 \pm 1,08$	$22,9 \pm 0,6$	$19,6 \pm 0,7^{**}$	
6 месяцев	$24,73 \pm 0,91$	$23,79 \pm 0,62$	$20,84 \pm 1,66$	

Примечание: $*p \geq 0,05$ статистически не значимые различия при межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни); $**p \leq 0,05$ статистически значимые различия при межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни)

При детальном анализе микроциркуляции исходное снижение ПМ отмечалось у 24% (n= 25) пациентов с частично-контролируемым и неконтролируемым течением БА, у которых последнее обострение БА было менее месяца назад. Все дети с исходно низким значением ПМ на момент исследования не получали базисную терапию или самостоятельно отменяли лечение и имели клинические симптомы БА (кашель, кратковременные эпизоды затрудненного дыхания).

Анализ амплитудно-частотного спектра позволяет оценить вклад каждого звена контроля микроциркуляции. Нами была проанализирована возможная значимость факторов регуляции микроциркуляции в оценке контроля БА разной степени тяжести у детей.

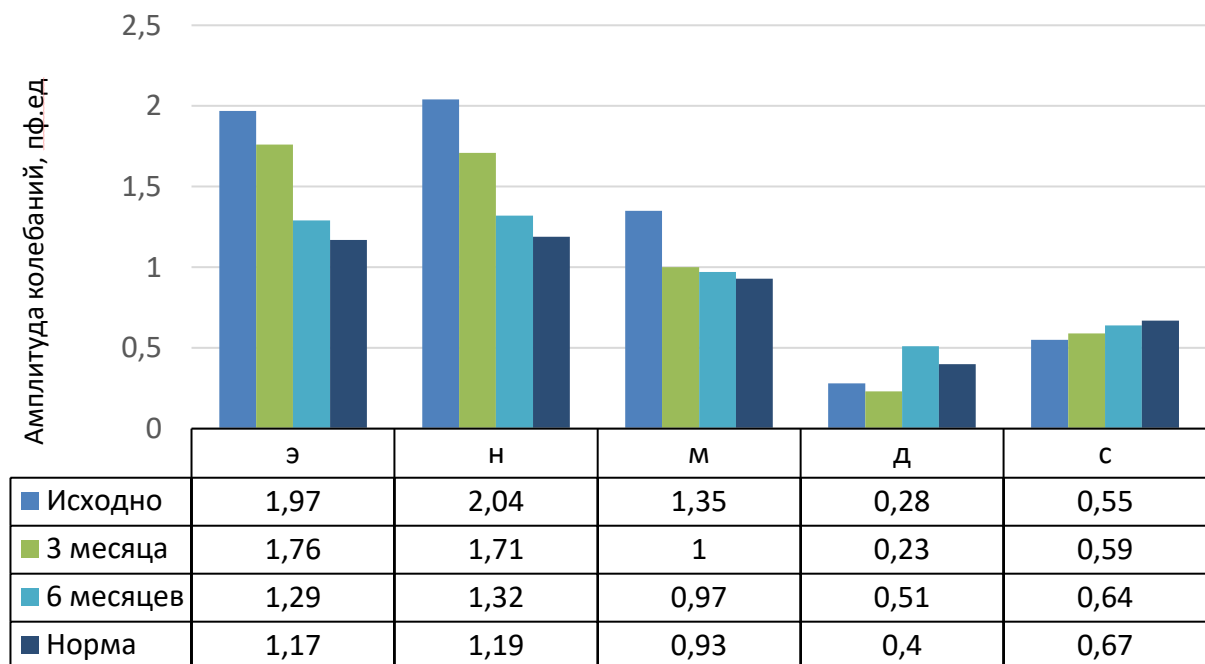


Рисунок 3. Амплитуда колебаний значений факторов регуляции у детей с легкой БА исходно, в динамике через 3 месяца и 6 месяцев (M±m), пф.ед.

Исходно у детей с легкой БА отмечается увеличение амплитуды колебаний эндотелиального фактора $1,97 \pm 0,9$ пф.ед. по сравнению с нормой. В динамике через 3-4 недели у 35% детей и у 20% детей через 3 месяца сохранились изменения эндотелиального фактора, что свидетельствует о необходимости пролонгированной терапии для достижения контроля. Изменения амплитуды

колебания нейрогенного ($2,04 \pm 1,1$ пф.ед.), миогенного ($1,35 \pm 0,7$ пф.ед.), дыхательного ($0,28 \pm 0,1$ пф.ед.) и сердечного ($0,55 \pm 0,2$ пф.ед.) компонентов были статистически незначимы ($p \geq 0,05$). (Рис. 4).

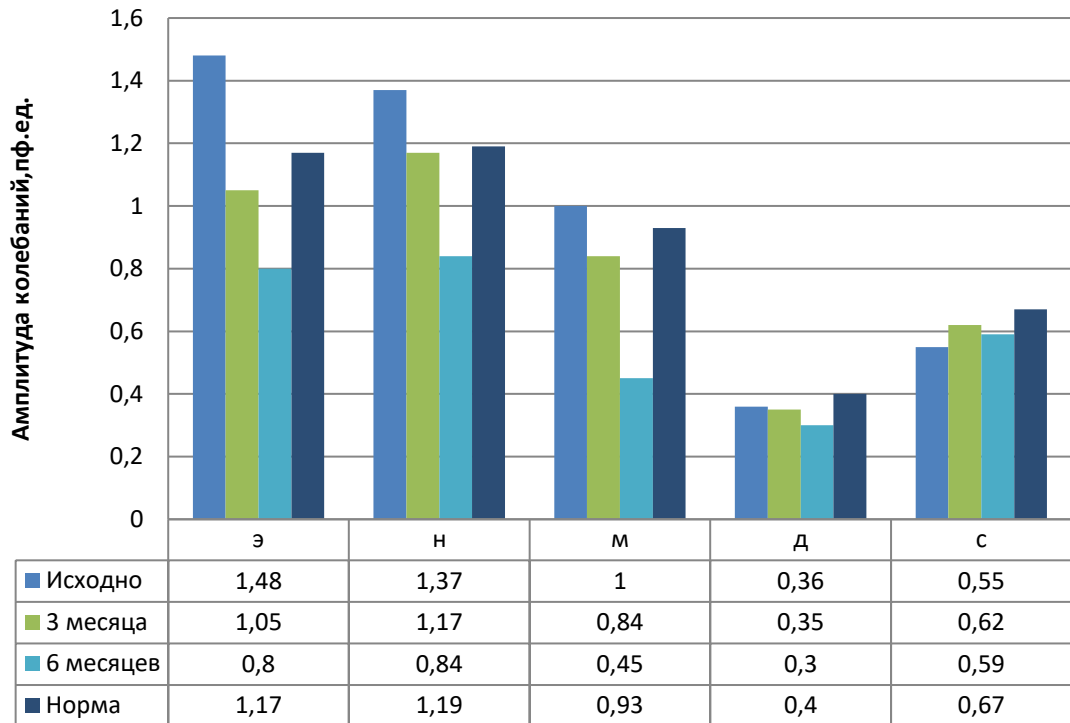


Рисунок 4. Амплитуда колебаний значений факторов регуляции у детей со среднетяжелой БА исходно, в динамике через 3 месяца и 6 месяцев ($M \pm m$), пф.ед.

У детей со среднетяжелой БА исходно мы выявили увеличение амплитуды колебания эндотелиального ($1,48 \pm 0,6$ пф.ед.), нейрогенного ($1,37 \pm 0,6$ пф.ед.) и миогенного ($1,00 \pm 0,6$ пф.ед.) компонентов по сравнению с контрольной группой пациентов. Нормализация показателей эндотелиального фактора происходила медленнее, чем при легкой БА. Полученные данные свидетельствуют о начальных признаках эндотелиальной дисфункции и являются обоснованием более длительного назначения базисной терапии (5-6 месяцев). В группе детей со среднетяжелой БА полученные нами данные о нормализации миогенного фактора только через 3 месяца, подтверждают необходимость длительного приема комбинированного препарата (ИГКС+ β_2 агонист длительного действия). В настоящее время в последней редакции GINA

2020 обоснована и подтверждена необходимость применения комбинированных препаратов - ИГКС + ДДБА. Наши данные также подтверждают это направление.

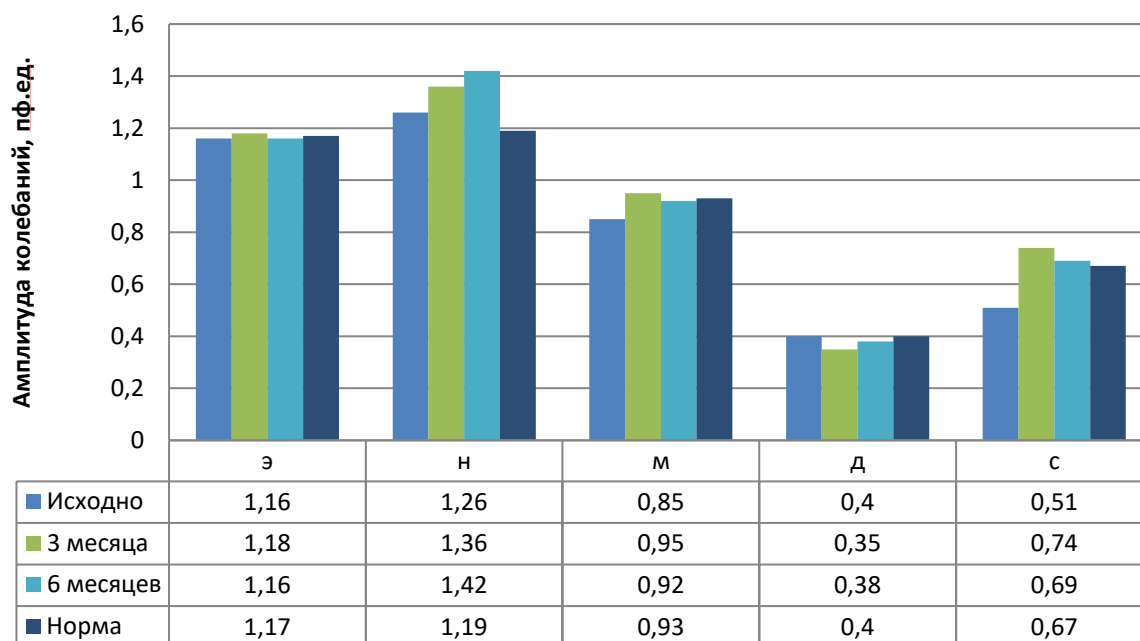


Рисунок 5. Амплитуда колебаний значений факторов регуляции у детей с тяжелой БА исходно, в динамике через 3 месяца и 6 месяцев ($M \pm m$), пф.ед.

У 70% детей с тяжелой БА амплитуда колебаний дыхательного ($0,40 \pm 0,5$ пф.ед.), эндотелиального ($1,16 \pm 0,4$ пф.ед.) и миогенного ($0,85 \pm 0,6$ пф.ед.) факторов регуляции статистически значимо не отличались от контрольной группы. У 30% пациентов изменения амплитуды колебаний факторов регуляции были сходны с значениями полученными у детей со среднетяжелой БА. Также нами выявлен значительный разброс показателя сердечного компонента (исходно - $0,51 \pm 0,1$ пф.ед.), через 3 месяца ($0,74 \pm 0,3$ пф.ед.) и через 6 месяцев ($0,69 \pm 0,5$ пф.ед.). Вероятнее всего эти изменения связаны с длительным и частым приемом β -агонистов длительного действия или метилксантинов в этой группе пациентов. Также это может быть связано с более тяжелым течением заболевания, не адекватно подобранной базисной терапией и наличием коморбидных заболеваний.

По данным капилляроскопии ширина периваскулярной зоны (ПВЗ) составила у детей с легкой БА $93,76 \pm 3,40$ мкм, у детей со среднетяжелой БА - $96,40 \pm 2,99$ мкм и с тяжелой БА- $100 \pm 6,45$ мкм, что можно объяснить длительно сохраняющимся периваскулярным отеком. Среднее количество функционирующих капилляров у детей с легкой БА ($11,82 \pm 0,31$ шт.), среднетяжелой БА ($12,91 \pm 0,34$ шт.) статистически значимо не отличалось от контрольной группы ($11,55 \pm 3,5$ шт.) ($p \geq 0,05$). Увеличение числа функционирующих капилляров выявлено у детей с тяжелой БА ($14,3 \pm 1,9$ шт.), что достоверно выше чем в контрольной группе. Это может быть связано с компенсаторным включением коллатералей в процессе ремоделирования при тяжелой БА (Табл.4).

Таблица 4 Показатели капилляроскопии у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести ($M \pm m$)

	ПВЗ, мкм	Кол-во функционирующих капилляров, шт.	Диаметр артериального отдела, мкм	Диаметр переходного отдела, мкм	Диаметр венозного отдела, мкм
Легкая	$93,76 \pm 3,40$	$11,82 \pm 0,31$	$10,35 \pm 0,31$	$13,18 \pm 0,73$	$11,41 \pm 0,63$
Среднетяжелая	$96,40 \pm 2,99$	$12,91 \pm 0,34$	$11,89 \pm 0,59$	$14,26 \pm 0,55$	$12,49 \pm 0,70$
Тяжелая	$100 \pm 6,45$	$14,13 \pm 4,45$	$11,75 \pm 0,49$	$14,38 \pm 1,15$	$12,75 \pm 0,75$
Норма	$86 \pm 3,5$	$11,55 \pm 3,5$	$9,05 \pm 3,0$	$14,55 \pm 4,5$	$10,35 \pm 3,0$

Примечание: ПВЗ-периваскулярная зона

Дополнительным подтверждением является отсутствие динамики показателей капилляроскопии за 6 месяцев наблюдения.

Нами выявлена корреляция тяжести БА с увеличением диаметра артериального отдела капилляра (у детей с легкой $r -0,416$, с среднетяжелой БА $r -0,187$ и тяжелой $r 0,393$), что может быть связано с наличием отека и воспаления слизистой у детей с хроническим заболеванием легких.

Таблица 5 – Корреляционные связи ОФВ1 у детей с БА различной степени тяжести вне обострения с параметрами микроциркуляции

	ОФВ1					
	ПМ		Диаметр артериального отдела		ПВЗ	
	г	р	г	р	г	р
Легкая	-0,143	>0,05	-0,416	>0,05	-0,430	>0,05
Среднетяжелая	-0,265	0,157	-0,187	>0,05	0,050	>0,05
Тяжелая	-0,143	>0,05	0,393	>0,05	0,393	>0,05

*Примечание: *r- коэффициент корреляции **р – достоверность отличия. ПМ- показатель микроциркуляции, ПВЗ-периваскулярная зона*

При изучении корреляционных связей между показателями ОФВ1 и параметрами микроциркуляции (ПМ, ПВЗ, диаметр артериального отдела) у детей с БА различной степени тяжести вне обострения нами выявлена отрицательная корреляционная связь между диаметром артериального отдела и величиной ПВЗ у детей с легкой и тяжелой БА. Это может свидетельствовать, о необходимости длительной противовоспалительной терапии у данных пациентов.

При проведении флуоресцентной спектроскопии нами была проведена оценка кофермента никотинамид-аденин-динуклеотид (I_f NADH) участвующего в окислительном метаболизме. Внутриклеточный NADH является естественным биомаркером окислительно-восстановительных реакций в клетках, отражает энергетический метаболизм и митохондриальные аномалии при различных патофизиологических процессах (Б.В.Аникеев, Затрудина Р.Ш., Конькова Е.П., 2011).

У контрольной группы детей среднее значение I_f NADH было равно $286,8 \pm 38,20$, у детей с БА различной степенью тяжести вне обострения I_f NADH = $205,97 \pm 30,15$ ($p \geq 0,05$).

Получены достоверные данные о значимом снижении I_f NADH $151,6 \pm 25,27$ у детей с обострением бронхиальной астмы ($p \leq 0,05$), что может

свидетельствовать об увеличении затрат данного кофермента организмом для устранения гипоксии.

При обострении БА происходит увеличение концентрации NO в просвете бронхов (Глазова Т.Г., 2014), что ведет к свободнорадикальному перекисному окислению липидов, в предотвращении которого принимает участие ферментативная система NADH. Также воспалительный процесс неизбежно сопровождается угнетением клеточного дыхания и развитием процесса истощения терминального окисления, что в свою очередь ведет к увеличению затрат NADH (Б.В.Аникеев, Затрудина Р.Ш., Конькова Е.П., 2011).

ВЫВОДЫ

- 1) Определены параметры отражающие состояние микроциркуляторно-тканевых систем у здоровых детей с 6-18 лет, нормальные значения активных (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и пассивных (дыхательный, сердечный) факторов регуляции у здоровых детей. Полученные значения могут быть использованы в качестве опорных для оценки микроциркуляторно-тканевых систем.
- 2) Исследование микроциркуляторно-тканевого русла в течение 6 месяцев вне обострения показало, что у детей с легкой БА незначительные изменения показателя микроциркуляции ($23,98 \pm 1,05$) сохраняются до 3-4 недель у 23% и нормализуются через 3-6 месяцев. При среднетяжелой БА показатели микроциркуляции ($21,15 \pm 0,66$) сохранялись через 3-4 недели после обострения у 57% и восстанавливаются более медленно, у 25% детей - сохраняются и через 6 мес. При тяжелой БА отмечается выраженное снижение показателя микроциркуляции ($18,79 \pm 1,93$), которое у 2/3 пациентов не восстанавливается через 6 месяцев наблюдения.
- 3) У детей с частично контролируемым течением БА при капилляроскопии выявлены выраженные изменения, в виде увеличения периваскулярной зоны и диаметра артериального отдела капилляров зависящие от тяжести заболевания.

Компенсаторно увеличивается количество функционирующих капилляров у детей с тяжелой БА.

4) При легкой и среднетяжелой БА у детей с частично-контролируемым течением увеличивается амплитуда колебаний эндотелиального фактора. Отсутствие существенных изменений амплитуды колебаний других факторов регуляции (миогенного, нейрогенного, дыхательного и сердечного) при тяжелой БА может иметь прогностическое значение в оценке регуляторных механизмов контроля микроциркуляторно-тканевых систем и может быть маркером снижения компенсаторных возможностей организма.

5) Изменения микроциркуляторного русла при БА у детей сохраняются более длительно, чем клинические проявления и нарушения параметров функции внешнего дыхания, что может свидетельствовать о сохраняющемся хроническим воспалении требующем применения противовоспалительной терапии.

6) Снижение NADH при обострении БА, свидетельствует об увеличении затрат данного кофермента в связи с активацией окислительного метаболизма в митохондриях при развитии гипоксии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определенно среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) у детей с 6 до 18 лет. ПМ составил $25,8 \pm 2,67$ пф.ед, $SO_2 = 85,81 \pm 4,6$ и $Vr = 8,42 \pm 1,8$. Значения факторов регуляции у здоровых детей: эндотелиальный $1,17 \pm 0,48$ пф.ед., нейрогенный $1,19 \pm 0,38$ пф.ед., миогенный $0,93 \pm 0,04$ пф.ед. дыхательный $0,37 \pm 0,03$ пф.ед. и сердечный $0,67 \pm 0,03$ пф.ед.. Полученные значения могут быть использованы в качестве опорных для оценки микроциркуляторно-тканевых систем при патологии.

2. Установлено, что диаметры всех отделов капилляра и ширина периваскулярной зоны имеют тенденцию к увеличению с возрастом. Достоверно значимых различий параметров микроциркуляторного русла по

капилляроскопии у детей контрольной группы разного возраста , получено не было ($p \geq 0,5$). Данные показатели могут использоваться в качестве опорных для оценки капиллярного звена микроциркуляторно-тканевых систем.

3. Длительно сохраняющиеся изменения параметров микроциркуляторно-тканевых систем у детей со среднетяжелой БА свидетельствуют о необходимости пролонгированной базисной терапии ИГКС не менее 6 месяцев. При тяжелой БА мониторинг факторов регуляции может служить дополнительным критерием в подборе дозы и длительности базисной терапии.

4. Определение уровня NADH может быть использовано как один из критериев диагностики степени гипоксии в тканях при БА у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Микроциркуляция и функция эндотелия: теоретические основы, принципы диагностики нарушений, значение для клинической практики. О.В. Халепо, О.В. Молотков, В.В. Зинчук, В.И.Козлов, В.А. Дуванский, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, В.В. Сидоров, А.А. Федорович, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалов, А.А. Щендрыгина, С.Ю. Яровой, М.И. Тишман, М.И. Кузнецов, А.П. Кузнецов, Н.С. Подчерняева, Н.А. Геппе, А.В. Ботнева, **В.Д. Денисова** и др.// Научно-методическое пособие по материалам межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы изучения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции. Роль в патологии» - 2015. - Смоленск. - 111с.
2. Эффективность комбинированной терапии будесонидом / формотеролом при бронхиальной астме средней тяжести у детей. Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина, **В.Д. Денисова** // **Вопросы практической педиатрии. Клиническая практика в педиатрии.** – 2017. - 12 (1). С. 53-58.
3. 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

4. Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей. Н.И. Лозко, Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, **В.Д. Денисова** // **Сеченовский вестник**. 2018. – №3 (33). – С.30 - 35

5. 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

6. **Денисова В.Д.** European respiratory society. International congress/ Communi. Laser doppler flowmetry in the evaluation of microcirculation in children with bronchial asthma. Франция, Париж, 2018. Session: the bad and the ugly in paediatric asthma: comorbidities and exacerbations (thematic poster) № 5224.

7. Принципы терапии бронхообструкции у детей. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, **В.Д. Денисова**, М.В., А.В. Лиханов // **Вопросы практической педиатрии. Клиническая практика в педиатрии** // 2018. – 13 (5). – С. 68–73

8. Внебольничная пневмония у детей: алгоритм диагностики и антибактериальной терапии. А.Б. Малахов, А.П. Зинкевич, А.М. Алискандиев, И.А. Дронов, А.Е. Анджель, И.В. Коваленко, А.Ю. Арсланова, **В.Д. Денисова** // **Практическая пульмонология**. 2019. – №2. – С. 18-26

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛР- антилейкотриеновые препараты
 АР- аллергический ринит
 БА- бронхиальная астма
 ИГКС- ингаляционные
 глюкокортикостероиды
 КД-В2- короткодействующие β_2
 агонисты
 К_v- коэффициент вариации
 ЛДФ- лазерная доплеровская
 флоуметрия

ПВЗ- периваскулярная зона
 ОФВ1- объем форсированного выдоха
 за 1 секунду
 ПМ- показатель микроциркуляции
 Пф. ед. - перфузионная единица
 СКО - среднеквадратическое
 отклонение
 В2-ДД- β_2 агонисты длительного
 действия