

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ФГАОУ ВО
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

На правах рукописи

ЛОЗКО НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА

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

(14.01.08 — Педиатрия)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Н. А. Геппе**

Москва — 2019г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Проблемы в клинической и инструментальной диагностике бронхиальной астмы у детей.....	12
1.2 Микроциркуляция и ее роль в патогенезе бронхиальной астмы.....	22
1.3 Гомеостаз и реология крови.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	38
2.2 Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1 Общая характеристика больных.....	51
3.2 Возрастные параметры ЛДФ.....	56
3.3 ФВД по данным спирометрии и КБФГ.....	58
3.4 ACQ-5 в оценке контроля астмы.....	60
3.5 ЛДФ в оценке микроциркуляции у детей с БА.....	61
3.6. Характеристика факторов контроля микроциркуляции.....	72
3.7. Взаимосвязь изменений микроциркуляции с показателями ФВД, КБФГ, и результатами валидизированного опросника.....	77
3.8 Клинические примеры.....	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	91
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой в здравоохранении во всех возрастных группах. Несмотря на все успехи современной медицины занимает лидирующие позиции среди хронических неспецифических заболеваний легких. За два последних десятилетия остается высокой распространенность и смертность от БА [105]. Распространенность астмы среди населения в разных возрастных группах колеблется от 1 до 18% [101,105]. В России этот показатель с 2000 по 2009г. вырос с 69,2 до 76 в пересчете на 100 т. населения [71]. Данные о распространенности бронхиальной астмы разнятся во многих странах мира. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внедрила программу ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в которой участвовали 1018846 детей из 105 стран мира. Полученные данные этой программы о распространенности бронхиальной астмы на порядок отличаются от официальной статистики: так в России бронхиальной астмой страдают от 4 до 8 % населения, у детей этот показатель увеличивается до 5-10% [2, 50, 52-54].

В 1993 году Национальный институт сердца легких и крови (NIHLB, США) вместе с ВОЗ выпустили доклад « Глобальная стратегия лечения и профилактики Бронхиальной астмы» [18]. В России в 1997 году впервые разрабатывается Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегии лечения и профилактика» (1997-2017) [18, 53]. В 2008 году Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI- European Academy of Allergy and Clinical Immunology cordially) и Американская академия аллергии астмы и иммунологии (AAAAI- American Academy of Allergy Asthma and Immunology) поддержали Консенсус по бронхиальной астме у детей PRACTALL (Practical Allergology, 2008) [83]. Позднее был принят Международный консенсус по педиатрической астме ICON (International consensus on pediatrics asthma, 2012) [125]. В 2013 году выпущен глобальный атлас астмы (Global Atlas of Asthma) [93].

Важным дополнением является оценка качества жизни (КЖ) у пациентов с бронхиальной астмой. В России была проведена оценка КЖ у пациентов с БА. Большое исследование ИКАР (Исследование Качества Жизни в России) с помощью русифицированного опросника «вопросник оценки статуса здоровья детей» - аналог общего вопросника CHQ- Child Health Questionnaire [53].

Проблема гиподиагностики способствует смертности от бронхиальной астмы (менее 1:100000). Это связано также с недооценкой степени тяжести, отсутствием адекватной противовоспалительной терапии, избытком симптоматической терапии, низкой кадровой оснащенности медицинского учреждения, что совпадает с данными крупного исследования случаев смерти проведенного в Великобритании в 2012-2013 год (National reviews of asthma deaths) [53]. Несмотря на создание международных и национальных руководств, низкая доступность терапии БА приводит к снижению качества жизни и может быть причиной инвалидности [15].

Бронхиальная астма оказывает влияние не только на пациентов, но и на их семьи. Это не только медико-социальная проблема, но и экономическая. Обострения заболевания сопровождаются гипоксией, ограничивают подвижность, влияют на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию, школьную успеваемость, сужают круг профессий в будущем [10]. Согласно данным ВОЗ ежегодно теряется 15 млн. DALY (Disability Adjusted Life Year) - год жизни измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью. Значительный экономический ущерб составляет 1% общего всемирного ущерба от болезни [26, 67].

При БА наблюдается хроническое воспаление дыхательных путей носящее системный характер с развитием бронхиальной обструкции с нарушением реологических свойств крови и других патологических процессов [71]. Важную роль в патогенезе БА играет система микроциркуляции (МЦ), оказывая влияние на течение и прогрессирование заболевания [71, 77, 86]. Циркуляция биологически активных веществ в кровеносном русле при хроническом воспалении вызывает

структурные и функциональные нарушения как в очаге воспаления, так и на периферии МЦ русла [113, 115, 143]. Известна зависимость легочной гемодинамики от фазы воспаления и тяжести обструкции [71]. Состояние периферической МЦ, систем ее регуляции при бронхиальной обструкции изучены недостаточно. Литературные данные указывают на связь микрососудистого русла кожи не только с особенностями кровотока в том или ином органе, но и изменениями происходящими во всем организме [107].

Степень разработанности темы исследования

Основанием для исследования послужила актуальность в педиатрии бронхиальной астмы в виду высокой распространенности и значимости заболевания, а так же с пониманием значения сосудистого русла в поддержании и развитии патологических процессов в организме. Существенный вклад в изучение бронхиальной астмы внесли Геппе Н.А. [17, 19, 20], Балаболкин И.И.[5,7], Чучалин А.Г. [78-81], Зайцева О.В. [35] и другие. В этих работах показаны особенности терапии и диагностики бронхиальной астмы в детском возрасте, современные и индивидуальные подходы к терапии. В работах Рывкина А.И. показана зависимость изменения кровотока от тяжести БА состояние сосудистого русла с оценкой функции внешнего дыхания [59]. Кирилочев О.О. в своих работах провел мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии при БА с учетом содержания глутатиона в цельной крови [39]. Шилова А.А. определила клинико-диагностическое и прогностическое значение метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у детей с бронхиальной астмой. Данные литературы указывают на связь БА с ГЭРБ и корреляционную связь частоты обострения БА на фоне сопутствующей патологии ЖКТ [51]. Есть и другие исследования изучения МЦ при БА, но они касаются взрослых пациентов [47, 48, 65].

В связи с этим, учитывая результаты предыдущих исследований как в нашей стране, так и за рубежом, целесообразно изучить микроциркуляторные изменения

у детей с бронхиальной астмой, оценить корреляционную связь со спирометрией и компьютерной бронхофонографией (КБФГ) и сопоставить данные с показателями у детей без нарушений со стороны респираторной системы.

Состояние микрогемодинамики играет важную роль в патогенезе БА, поддерживая хронический воспалительный процесс, отражается на уровне перфузии и метаболизма, сопряженного с газообменом. Вместе с тем, работ посвященных комплексной оценке микроциркуляции немного, в педиатрической практике единичные [2, 39, 59, 64,]. Целесообразно изучение микроциркуляции у детей с БА в период обострения и ремиссии на фоне базисной терапии и терапии приступа с последующим наблюдением в течение 3-х месяцев и проведение корреляционной связи с параметрами спирометрии и компьютерной бронхофонографии, исследование качества контроля заболевания с помощью валидизированного опросника ACQ-5. Изучение состояния капиллярного кровотока будет проведено современным высоко информативным методом лазерной доплеровской флоуметрии, что в свою очередь поможет коррекции терапевтического лечения бронхиальной астмы.

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 исследования

В современной клинической практике при бронхиальной астме крайне актуальна оценка состояния микроциркуляции, выявление патофизиологических причин нарушений микроциркуляции. Расстройства микроциркуляции весьма разнообразны как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям. Микроциркуляторное русло находится под многоуровневым контролем, с организованной системой обратной связи. В процессе самоорганизации кровотока эндотелиальная активность, нейрогенный и миогенный механизмы контроля, пульсовые и дыхательные ритмы образуют положительные и отрицательные обратные связи. Очевидно, что работа активных механизмов контроля обуславливается локальными и физиологическими потребностями тканей. Поэтому для диагностики и коррекции микроциркуляторных нарушений необходим интегральный метод оперативной оценки состояния кровотока на тканевом уровне. К таким методам относится лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Среди факторов определяющих гемоциркуляцию в организме одним из главных является строгое соответствие между объемом функционирующего сосудистого русла и объемом циркулирующей по нему крови. Сбалансированность энергетического обмена и доставки кислорода в ткани достигается при условии эффективного перераспределения потоков крови. Контроль нервной и гуморальных систем за состоянием микроциркуляции крови осуществляется через феномен медленных колебаний, несущих диагностическую информацию о внутренней организации кровотока. Впервые при бронхиальной

астме у детей будет осуществлен контроль за состоянием микроциркуляторного русла методом ЛДФ в динамике.

Метод ЛДФ основан на изучении медленных колебаний кровотока. Это неинвазивный высокочувствительный метод определения микроциркуляции. Применение ЛДФ позволяет оценить состояние и расстройства микроциркуляции, получить понимание патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции и, тем самым, повысить качество диагностики бронхиальной астмы, выявлять изменения на ранних сроках, а также осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором лекарственных средств. Изучение микроциркуляции у детей, выявление латентных нарушений у больных бронхиальной астмой с помощью ЛДФ позволит оценить тяжесть нарушений, осуществить эффективный и безопасный выбор лекарственных средств, мониторинг проводимого лечения, обеспечить достижение контроля над течением заболевания.

Практическая значимость

Проведенное исследование показало, что у детей при легкой БА включаются адаптационные механизмы модуляции сосудистого тонуса, направленные на улучшение перфузии тканей. Незначительно изменен показатель микроциркуляции. Модуляция кровотока идет за счет нейрогенных и миогенных колебаний, показатели которых незначительно изменяются за все время наблюдения, в период обострения и ремиссии, хотя и отличаются от показателей контрольной группы, восстанавливаются довольно быстро.

При БА средней тяжести система микроциркуляции не может адекватно компенсировать патологию. Показатель микроциркуляции значительно снижен в период обострения. На фоне терапии, в течение недели показатель микроциркуляции значительно возрастает и имеет тенденцию к последующему росту в течение всего времени наблюдения на фоне адекватной базисной терапии, но остается ниже, чем в контрольной группе. Модуляция кровотока идет за счет включения активных факторов контроля (нейрогенного, миогенного). В период

обострения снижение амплитуды миогенного и нейрогенного компонентов свидетельствуют об увеличении сосудистого тонуса, спазме. На фоне терапии отмечается рост амплитуды этих колебаний и как следствие ослабление спазма, но амплитуда колебаний ниже, чем в контрольной группе за весь период наблюдения.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научных 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 микрогемодициркуляторных 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.

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения (Сеченовский Университет).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 3 научных работы, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Возрастные параметры компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. Журнал «Вопросы практической педиатрии». - 2018. - № 13(1). - С. 40-44.
2. Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей. Журнал «Сеченовский вестник». - 2018. - № 3(33). - С. 30-36.
3. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой. Журнал «Доктор. Ру». - 2018. - № 5.- С. 37-41.

Структура и объем 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).

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Продолжить изучение и накопление фактических данных о состоянии микроциркуляции при БА у детей с разной степенью тяжестью.
2. Проанализировать эффективность различных схем терапии бронхиальной астмы с учетом состояния микроциркуляции.
3. Оценить состояние коферментов НАД-Н-никотинамид-адениндинуклеотид, ФАД-флаavin-аденин-динуклеотид, порфиринов и других ферментов.
4. Разработать подходы к терапии и профилактике бронхиальной астмы и ее обострений с учетом состояния уровня перфузии и метаболизма.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Дизайн исследования представляет собой открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблемы в клинической и инструментальной диагностике бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся повышенной реактивностью бронхов, реверсивной обструкцией дыхательных путей, чрезмерным образованием слизи и участием эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов и моноцитов. Бронхиальная астма более близко напоминает комплекс клинических заболеваний, чем одно конкретное состояние [105]. Однако, по данным некоторых авторов, несмотря на четкость данного определения заболевания, диагностика БА у детей представляет сложности [84, 91, 123, 136].

Важно также отметить, что статистика заболеваемости БА свидетельствует о серьезных проблемах. Так, по данным ВОЗ, в мире около 300 млн. человек страдает этим заболеванием. В 2015г. этот показатель уже составил около 400 млн. человек во всем мире. При этом известно, что в общей структуре заболеваемости частота БА у детей выше, чем у взрослых [2, 5, 55]. Таким образом, высокое распространение БА среди детской популяции во всех странах мира потребовало от ученых создания новых рекомендаций, фокусирующихся исключительно на проблемах БА в педиатрии. Учитывая неоднородность этого заболевания, точность диагностики остается важным делом для выбора правильного лечения [84, 93].

Важно отметить, что на сегодняшний день в РФ существует Национальная российская программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2006, 2008, 2017г.), которая была разработана ведущими российскими педиатрами по инициативе председателя Российского респираторного общества акад. А.Г. Чучалина. Последняя версия данной

программы была опубликована в 2017г. и вобрала в себя новейшие данные и дополнения [15, 35]. На сентябрьском совещании ООН 2011г. с участием ведущих специалистов из различных стран мира был сделан акцент на увеличивающуюся угрозу неспецифических заболеваний (в том числе БА), здоровью населения и, прежде всего, детей. Важно, что одним из ключевых положений глобальной программы является своевременная постановка диагноза этого заболевания.

Вместе с этим, ряд авторов сообщают, что до сих пор остается большое количество нерешенных проблем, которые преимущественно связаны с проблемами диагностики этого заболевания. Так, известно, что у детей клинический диагноз БА достоверно может быть установлен только после 5 лет. Это связано с тем, что проведение традиционных функциональных методов исследования органов дыхания для выявления бронхиальной обструкции ограничено возрастом пациентов [9, 14, 35]. Особенностью бронхиальной астмы и бронхообструктивного синдрома у детей младше 5 лет считается такое разнообразие и не специфичность их клинических симптомов, что влечет за собой необходимость проведения серьезной дифференциальной диагностики с большим количеством заболеваний с аналогичной клинической картиной, сходными рентгенологическими, функциональными и лабораторными (в том числе иммунологическими и аллергологическими) изменениями [14, 15, 54]. Анализ литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день не существует каких-либо абсолютных критериев, позволяющих диагностировать БА в раннем детском возрасте, что затрудняет раннюю постановку диагноза, и, следовательно, требует дальнейших исследований в данном направлении [60, 74, 76].

Кроме этого, следующие физиологические особенности детей этого возраста обуславливают возникновение бронхообструктивного синдрома (БОС): сниженная эластичность и сократимость легких, податливости хрящей бронхиального тракта, некоторое ограничение движений грудной клетки из-за горизонтально расположенной диафрагмы [7,12]. Также на течение бронхиальной обструкции в детском возрасте влияют особенности структуры бронхиальной стенки: большое количество бокаловидных клеток, выделяющих избыточное количество слизи, а

также высокая вязкость бронхиального секрета, связанная с избыточным количеством сиаловой кислоты [60].

С биологической точки зрения бронхообструкция носит защитно-приспособительный характер, препятствуя проникновению различных инородных агентов в альвеолы, предотвращая таким образом возникновение пневмонии. Именно поэтому бронхиальная обструкция является универсальным механизмом защиты дыхательных путей. Согласно Guidelines ERS заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом, у детей встречаются часто и иногда протекают тяжело, сочетаясь с признаками дыхательной недостаточности. Но наиболее частым патологическим состоянием, на фоне которого, как правило, манифестирует бронхообструктивный синдром, является БА. Отмечено, что разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза этого синдрома. При этом бронхиальная обструкция может быть следствием гемодинамических нарушений [138].

В результате научных исследований было показано, что у детей раннего возраста необходимо проведение дифференциальной диагностики клинически гетерогенных фенотипов свистящего дыхания и симптомов бронхиальной обструкции, скрывающих множество патологических состояний, которые однотипны по своим клиническим проявлениям, что может помочь в определении прогноза бронхиальной обструкции у этих детей, выборе правильной тактики лечения и проведении профилактических мероприятий [9, 15, 34, 35, 67]. Статистические данные многоцентрового российского ретроспективного исследования свидетельствуют, что лишь в 16% случаев БА устанавливается участковыми педиатрами [80]. По другим данным, ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей вызывает трудности и не превышает 9,5% [60].

На сегодняшний день используют в качестве метода диагностики инвазивную биопсию слизистой оболочки бронхов, преимущественно у взрослых, а также рутинные методы, включающие изучение клинической картины бронхиальной обструкции, данных спирометрии, объема форсированного выдоха (ОФВ₁) или

пиковой скорости выдоха (ПСВ) [52, 74]. Однако, лабораторные и инструментальные методы исследования у детей, как правило, не специфичны. Исследование функции дыхания различными методами является обязательным как для постановки диагноза, так и мониторингирования проходимости дыхательных путей. Метод спирометрии в условиях форсированного выдоха считается более объективным методом, однако сложен в использовании для детей младше 5 лет [52, 74]. Также для исследования ФВД могут использоваться методы: компьютерная бронхография, исследование звуковых характеристик дыхания с компьютерной обработкой плотности воздушного потока и метод форсированной импульсной осциллометрии [16, 17, 25]. У детей старше 5 лет необходимо проводить оценку состояния дыхательной системы при помощи спирометрии, пикфлоуметрии. Определение ПСВ – важный метод диагностики и последующего контроля за течением БА. Проводят также исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку. Таким образом, исходя из выше представленных данных, именно обследование детей до 5 лет представляет наибольшую сложность [29].

В одном из исследований ученые обратили внимание на то, что в настоящее время мало известно о механизмах, которые приводят к бронхиальной астме. Последние данные свидетельствуют о влиянии воспаления и ангиогенеза, что было выявлено при бронхиальной биопсии у детей с бронхиальной астмой [106].

В Европе исследователи обратили внимание на то, что нейтрофилы, выделенные у людей с бронхиальной астмой, проявляют повышенную экспрессию молекул адгезии, особенно после контакта с аллергеном, и показывают дефектную функцию по сравнению со здоровыми людьми. Авторы также указывают, что доминирующей субпопуляцией воспалительных клеток в незозинофильных фенотипах астмы являются нейтрофилы. Ученые подчеркивают, что бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием с многообразием клеток, участвующих в патогенезе заболевания. При этом, роль нейтрофилов в развитии бронхиальной астмы оказывается сложной, так как они являются

мощным источником свободных радикалов кислорода и ферментов, участвующих в ремоделировании дыхательных путей [99].

Японские ученые выявили, что бронхиальная астма характеризуется эозинофильным воспалением. Исследователи оценили роль сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и микрососудистой проницаемости в возникновении этого заболевания. Воспалительные индексы индуцированной мокроты, уровни выдыхаемого оксида азота и индекс проницаемости сосудов были исследованы у пациентов с бронхиальной астмой. В результате проведенной работы, они обнаружили значительные корреляции между уровнем VEGF и индексом проницаемости сосудистой системы у всех пациентов. Таким образом, был сделан вывод, что взаимодействие между микроциркуляцией дыхательных путей и VEGF может быть ключевым элементом в жизнедеятельности дыхательных путей при бронхиальной астме [126]. Другие деятели науки определили, что фактор роста эндотелия сосудов вызывает ангиогенез и увеличивает проницаемость сосудов, участвуя в сужении просвета дыхательных путей, который следует за повреждением легких. Ученые стремились исследовать экспрессию VEGF в индуцированной мокроте во время и после обострения бронхиальной астмы у детей. Восемнадцать детей с острыми приступами различной степени тяжести подвергались оценке VEGF с помощью ферментативного иммуноанализа в индуцированной мокроте. За этими детьми наблюдали до полной ремиссии симптомов, а затем их тестировали повторно. VEGF также оценивали в мокроте у взрослых пациентов и у здоровых детей в качестве контрольной группы. Уровни VEGF в мокроте при острой бронхиальной астме [медиана = 71 нг / мл; среднее (s.d.) = 114,6 (121,8) нг / мл] были значительно выше, чем уровни, оцененные во время ремиссии [медиана = 50 нг / мл; (s.d.) = 45,7 (24,2) нг / мл], и оба они были выше соответствующих уровней контрольной группы [медиана = 36 нг / мл; (s.d.) = 31,3 (17,2) нг / мл]. Уровень VEGF во время обострения бронхиальной астмы положительно коррелировал с уровнем восстановления ($r = 0,6$, $p = 0,009$). При этом, экспрессия VEGF у пациентов не различалась по степени тяжести

бронхиальной астмы, общей концентрации IgE в сыворотке крови, количеству эозинофилов периферической крови или скорости оседания эритроцитов. У детей, которые находились на ингаляционной терапии кортикостероидами, уровни VEGF в мокроте были сопоставимы с уровнями VEGF при других методах лечения. Таким образом, повышенная экспрессия VEGF в мокроте у детей с бронхиальной астмой может указывать возможно на его патогенетическую роль при бронхиальной астме и представлять собой биомаркер воспаления дыхательных путей [112].

Отношения между клиническими проявлениями бронхиальной астмы и воспалением дыхательных путей у детей охарактеризованы недостаточно, однако лежат в основе рекомендаций по лечению в действующих рекомендациях по астме. Данный обстоятельство побудило группу ученых провести исследование по изучению взаимосвязи между воспалением дыхательных путей и клиническими проявлениями БА у детей. Дети с БА ($n = 146$) и здоровые дети ($n = 37$) были набраны из первичных и специализированных клиник. По мере увеличения частоты приступов бронхиальной астмы за последние 12 месяцев наблюдалось значительное увеличение эозинофилов мокроты (редкие эпизоды (IE) – 1,5%, частые эпизоды (FE) – 2,3%, стойкие (P) – 3,8%, контроль (C) – 1,0%, $p = 0,002$), катионного эозинофильного белка мокроты (ЕСР) (IE – 113 нг / мл, FE – 220, P – 375, C – 139, $p = 0,003$) и десквамированных эпителиальных клеток бронхов (IE – 2,0%, FE – 6,0 %, P – 5,0%, C – 2,5%, $p = 0,04$). Интенсивность лечения также была связана с увеличением эозинофилов мокроты ($p = 0,005$). Отношения между другими маркерами тяжести (текущие симптомы, функция легких) были менее сильными. Выявлено, что у детей с более частыми приступами бронхиальной астмы наблюдается повышенное воспаление дыхательных путей, которое характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в мокроте и десквамацией бронхиального эпителия. Результаты подтверждают клиническую оценку частоты свистящих хрипов за последние 12 месяцев при определении стандартов к противовоспалительному лечению и показывают, что существующие

симптомы определяются механизмами в дополнение к повышенному содержанию эозинофилов в мокроте [101].

Хроническая бронхиальная астма характеризуется воспалением стенки дыхательных путей с аномальным накоплением базофилов, эозинофилов, лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, дендритных клеток и миофибробластов. Воспаление дыхательных путей не ограничивается тяжелой степенью бронхиальной астмы, а также встречается при легкой и средней степени тяжести этого заболевания.

Термин «ремоделирование дыхательных путей» при бронхиальной астме относится к структурным изменениям, которые возникают в связи с или из-за хронического воспаления дыхательных путей. Ремоделирование дыхательных путей приводит к изменениям в эпителии дыхательных путей и подслизистой оболочке, что влечет утолщение стенки дыхательных путей. Последствия ремоделирования дыхательных путей при астме включают в себя неполное обратимое сужение дыхательных путей, гиперреактивность бронхов, сокращение гладких мышц, отек дыхательных путей и гиперсекрецию слизи [141]. Ремоделирование тканей при бронхиальной астме может влиять на всю бронхиальную стенку, включая сосудистый компонент слизистой оболочки. Слизистая оболочка более васкуляризирована у пациентов с бронхиальной астмой, чем у здоровых людей, что свидетельствует об увеличении числа и размеров сосудов и сосудистой области. Кроме того, сосудистые изменения могут усиливать обструкцию дыхательных путей при астме. Ученые исследователи доказали, что сосудистый эндотелиальный фактор роста – это медиатор, полученный из эндотелиальных клеток, а также от большинства воспалительных клеток при бронхиальной астме, играет первостепенную роль в ремоделировании сосудов и ангиогенезе. Исследования биопсии легких показали, что противоастматические препараты могут в той или иной степени уменьшать сосудистый компонент ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Среди препаратов для лечения бронхиальной астмы, ингаляционные кортикостероиды эффективно устраняют все аспекты ремоделирования сосудов, такие как расширение,

повышенная проницаемость сосудов и ангиогенез. В результате данной работы, учеными был сделан вывод, что более детальное изучение ангиогенетических механизмов при бронхиальной астме будет способствовать выбору определенных лекарств, воздействующих на конкретный аспект ремоделирования дыхательных путей [98].

В одном из последних исследований, хронические воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхов были хорошо задокументированы у пациентов с установленным диагнозом бронхиальная астма. Исследователи обратили внимание на то, что в настоящее время меньше всего известно об изменениях, которые происходят в дыхательных путях у детей в начале развития заболевания бронхиальной астмой, и что большая часть информации, основана только на косвенных маркерах воспаления. В своей работе они оценили маркеры воспаления и ремоделирования тканей при бронхиальной биопсии у детей с начальными респираторными симптомами до постановки клинического диагноза бронхиальной астмы. Ученые исследовали биоптат из бронхов, взятый у 27 детей в возрасте от 1,2 до 11,7 лет, которым была проведена бронхоскопия по клиническим показаниям из-за повторяющихся или хронических респираторных симптомов. Пациенты были повторно обследованы через 22-80 месяцев после первоначальной бронхоскопии для определения степени развития у них впоследствии бронхиальной астмы. В слизистой было зафиксировано количество эозинофилов (129,4 против 19,1 клеток/мм², $p < 0,001$), и толщина субэпителиальной репликулярной пластинки оболочки бронхов была больше (4,65 против 3,72 мкм, $p = 0,044$) у детей с бронхиальной астмой, которую диагностировали при повторном наблюдении, по сравнению с детьми, у которых нарушения респираторной системы не прогрессировали до бронхиальной астмы. В своих рассуждениях они указывают, что эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей происходят на ранней стадии формирования бронхиальной астмы и обнаруживаются уже до того, как бронхиальная астма будет диагностирована на основании клинических симптомов. Выявление этих изменений и их значения для бронхиальной астмы, подчеркивают необходимость

своевременной верификации и диагностики этого заболевания у детей для назначения адекватной базисной терапии уже на начальной стадии [134].

Патология дыхательных путей широко изучалась при бронхиальной астме среди взрослого населения различными, в том числе и инвазивными методами обследования, тогда как лишь в немногих работах изучалась бронхиальная биопсия при бронхиальной астме у детей. В связи с этим, группой итальянских ученых для оценки патологии дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой был проанализирован бронхиальный биоптат, полученный у 23 детей по клиническим показаниям. У 9 детей была бронхиальная астма средней степени тяжести, 6 детей имели атопию без бронхиальной астмы, а у 8 детей не было зарегистрировано ни атопии, ни бронхиальной астмы. Исследователи измерили толщину базальной мембраны и количественно определяли численность эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и положительных клеток для трансформации фактора роста-1 ($\text{TGF-}\beta 1$) и его рецепторов I и II ($\text{TGF}\beta\text{-RI}$ и $\text{TGF}\beta\text{-RII}$) в субэпителии. У детей с бронхиальной астмой наблюдалось увеличение толщины базальной мембраны и количество эозинофилов по сравнению с контрольной группой, но не по сравнению с детьми, у которых была отмечена атопия. Данная группа детей также имела сниженную экспрессию $\text{TGF}\beta\text{-RII}$ по сравнению с пациентами с атопией и контрольной группой. У детей с бронхиальной астмой количество эозинофилов отрицательно коррелировало с $\text{TGF}\beta\text{-RII}$ и положительно с продолжительностью заболевания. В результате отметили что, эозинофилия дыхательных путей и утолщение базальной мембраны, которые являются патологическими особенностями, характерными для бронхиальной астмы у взрослых, присутствуют у детей даже с легкой бронхиальной астмой и у детей с атопией без бронхиальной астмы. Более того, у детей с бронхиальной астмой, но не у детей с проявлениями атопии и без бронхиальной астмы, наблюдается снижение регуляции $\text{TGF}\beta\text{-RII}$ [88].

В Дании были изучены особенности эозинофильных гранулированных белков, таких как эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильная пероксидаза (EPO) и эозинофильный белок X (EPX) в сыворотке и моче пациентов с

бронхиальной астмой, в связи с тем, что эозинофильные гранулированные белки являются косвенными показателями активности эозинофилов. Исследование было проведено для прогнозирования, диагностики и мониторинга методов противовоспалительного лечения у детей с бронхиальной астмой. Однако из-за недостаточной чувствительности и специфичности эти методы не могут быть полезными при диагностике бронхиальной астмы у детей, а клиническое использование эозинофильных белков у отдельного ребенка для оценки тяжести бронхиальной астмы недостаточно обосновано. Вместе с этим, эозинофильные гранулярные белки могут быть полезны для получения более детальных знаний о супрессивном воздействии на эозинофильную активность, для введения различных доз и схем ингаляционных глюкокортикоидов у детей. Важным аспектом, на который исследователи обращают внимание, является то, что, возможно, комбинация продуктов воспалительных клеток может дать более клинически значимую информацию в отношении прогнозирования, диагностики, мониторинга и исхода детской бронхиальной астмы [145].

Исследования, основанные на изучении бронхоальвеолярного лаважа и эндобронхиальной биопсии, проведенные у детей, показали, что воспаление и ремоделирование, особенно эпителия дистальных дыхательных путей, являются признаками патофизиологии тяжелой астмы [145]. Выявлено, что ремоделирование дыхательных путей связано с васкуляризацией, эпителиальной гиперплазией и изменениями в подслизистой оболочке [138]. Результаты исследований также показали, что идентификация и использование определенных биомаркеров при тяжелой бронхиальной астме остается неубедительной. Помимо мультифокальности болезни, причины в разнообразии и совпадении биологических аспектов каждого предполагаемого биомаркера, их колеблющейся концентрации в зависимости от патофизиологии болезни и методы сбора / оценки проб, а также инвазивности методов отбора проб, которые требуют определенного инструментария и навыков [121].

Не являясь самостоятельной нозологической формой, бронхиальная обструкция может сопутствовать многим патологическим состояниям, причем однотипное

течение бронхообструкции может быть следствием разных заболеваний. Дети с бронхиальной обструкцией нуждаются в ранней диагностике и выявлении в этой группе детей с БА [9, 15, 34, 35].

1.2 Микроциркуляция и ее роль в патогенезе бронхиальной астмы

Известно, что открытие капилляров относится к эпохе Возрождения. Однако лишь спустя без малого 200 лет заговорили о капиллярном кровотоке благодаря Нобелевскому лауреату Августу Крогу (1922г.). Еще через полвека началось изучение микроциркуляции [42]. При этом, первые исследования были посвящены движениям крови и лимфы в капиллярах и других микрососудах [77]. В нашей стране началом изучения микроциркуляции послужили работы А.М. Чернух, Александрова О.В. Учеными были предложены оригинальные методы прижизненного исследования микрососудов, что позволило получить принципиально новые данные о структуре и функциях микроциркуляторного русла [1, 77].

Согласно определению, микроциркуляция (греч. micros малый+circulatio круговращение) – это кровоток через систему мелких сосудов в органе или ткани, доставляющий питание клеткам, удаляющий продукты обмена, в результате меняющегося потока крови, соответствующего потребностям тканей [77]. Современный подход рассматривает микроциркуляцию (МЦ) в качестве синонима микроциркуляторно-тканевой системы циркуляции (МТЦ), что в свою очередь представляет собой комплекс специализированных клеток паренхимы, клеток и неклеточного компонента соединительной ткани, кровеносных микрососудов. Система микроциркуляции обеспечивает транскапиллярный, в том числе нутритивный кровоток для местных метаболических процессов, за счет безмышечных обменных микрососудов (капилляров). Объемный кровоток осуществляют гладкомышечные сосуды (артерии, артериолы) и венозное русло, регулирующее распределение объема крови [48]. Гемоциркуляция определяется соответствием между объемом функционирующего сосудистого русла и объемом

циркулирующей крови по нему, что обеспечивает адекватный нутритивный и объемный кровоток. Перераспределение потока крови в тканях осуществляется активным сокращением стенки микрососудов, называемых вазомоциями. При нарушениях микроциркуляции наблюдается торможение вазомоций, и как следствие сокращается объемный кровоток и уменьшается метаболический обмен соседних областей [44].

Аллергическое воспаление при бронхиальной астме является необходимым, но недостаточным условием для возникновения и развития заболевания [43, 79]. В развитии патологического процесса активное участие принимает система микрогемоциркуляции, от состояния которой зависит уровень перфузии и метаболизма тканей [30, 62]. Воспаление сопровождается нарушением в системе микроциркуляции, с нарушенной сосудистой проницаемостью, дистрофией тканей и клеточной пролиферацией [77]. Одним из ключевых моментов патогенеза БА является воспаление в воздушных путях с вовлечением сосудистого эндотелия. Во время приступа БА эндотелиоциты вырабатывают факторы адгезии – E, L и P-селектины, фактор активации тромбоцитов, фактор роста эндотелия сосудов [37]. Симпатическая активация приводит к вазоконстрикции, парасимпатическая способствует вазодилатации. Однако, основные механизмы иннервации и обратной связи остаются неясными [144]. Также практически ничего не известно о роли других вторичных передатчиков (таких как цАМФ) или нейроэффektorных сигнальных путей на вазомоторную функцию [113].

Особенностью БА является бронхоконстрикция, возникающая в ответ на незначительное раздражение. Известно, что гладкая мускулатура у больных бронхиальной астмой сохраняет чувствительность к антагонистам констрикторов, при этом увеличение мышечной массы в дыхательных путях у больных бронхиальной астмой – снижает эту чувствительность [103, 130].

Отмечено, что механизмы, лежащие в основе гиперреактивности дыхательных путей, остаются по-прежнему нерешенными. Известно, что воспаление вызывает гиперреактивность дыхательных путей [94, 100, 108, 129, 141]. В последнее время все больше внимания уделяется и другим аспектам возникновения и поддержания

геперреактивности дыхательных путей [90, 101, 116, 131]. В частности, автономная нервная дисфункция дыхательных путей играет важную роль в патогенезе БА и гладкомышечных клеток дыхательных путей. Холинергическое влияние нервных волокон усиливает бронхиальную обструкцию. Имеет место также влияние нехолинергических нервов в дыхательных путях [96, 127]. На гладкомышечные клетки стенок сосудов оказывают влияние как нейрогенные, так и гуморальные факторы [127, 143, 144].

Показана зависимость нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы заболевания [110, 118, 120, 137, 148]. По мере нарастания тяжести заболевания снижается микроциркуляция и возрастает миогенный тонус, в период ремиссии отмечается восстановление кровотока [51]. У детей при легкой БА включаются адаптационные механизмы модуляции сосудистого тонуса, направленные на улучшение перфузии тканей. Известно, что при легкой БА показатель микроциркуляции изменен незначительно за счет модуляции эндотелиальных и миогенных колебаний. При БА средней степени тяжести система микроциркуляции не может адекватно компенсировать патологию, так как показатель микроциркуляции значительно снижен [41, 61, 62,]. Имеются данные, свидетельствующие об усилении тонуса прекапилляров, препятствующего адекватному кровотоку по капиллярам [47].

Хроническое воспаление дыхательных путей при БА приводит к бронхиальной обструкции, что в свою очередь способствует гипоксемии, легочной гипертензии, изменению реологических свойств крови с развитием синдрома гипервязкости, нарушению транспорта кислорода к тканям и другим патологическим процессам [75]. Воспалительный процесс в бронхах и нарушение микроциркуляции играют важную роль, определяя течение и прогноз патологического процесса. Важно отметить, что сосудистые изменения при БА возникают еще на ранних стадиях заболевания, характеризуются утолщением интимы, увеличением содержания гладкомышечных элементов и инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками [30, 39].

В настоящее время появилась возможность оценить состояние микроциркуляторного русла и сосудистого эндотелия с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Однако, в литературе представлены данные по применению функциональных проб в диагностике расстройств микроциркуляции и оценке регуляторных механизмов сосудистого тонуса при бронхиальной астме в основном у взрослых. Вместе с этим, доказано преимущество лазерной доплеровской флоуметрии в ее не инвазивности, возможности длительного мониторинга и отсутствии противопоказаний, что указывает на возможность применения этого метода в диагностике расстройств микроциркуляции у детей [63].

В одном из исследований с участием детей с бронхиальной астмой, российские ученые оценивали капиллярный кровоток методом ЛДФ. Исследователи выявили, что повышение NO_2^- , связанное с активацией индуцибельной NO-синтазы в периоде обострения БА, приводило к накоплению пероксинитрита в бронхолегочной системе, который повреждал сосудистый эндотелий, вызывая его десквамацию. Легкая степень тяжести БА характеризовалась преходящими изменениями капиллярного кровотока. Избыточное накопление NO_2^- в просвете бронхов и увеличение уровня токсичных радикалов при обострении тяжелой БА вели к реакции переоxygenения липидов клеточных мембран, расширению и углублению воспаления дыхательных путей за счет повышения сосудистой проницаемости [62].

Как указано в совместной работе европейских и американских ученых, до недавнего времени роль нарушения микроциркуляции при бронхиальной астме была проигнорирована на исследовательских и клинических аренах. Важно отметить, что анатомическая изменчивость и небольшой объем гемоциркуляции упирались в инвазивные методики и реализовались исключительно на животных, тем самым сдерживая глубину исследований. Только недавно были разработаны неинвазивные методы измерения гемоциркуляции в микрососудистой сети слизистой оболочки, в связи с чем были предложены новые способы изучения микроциркуляции у людей. В сочетании с молекулярными исследованиями

изучение гемоциркуляции в дыхательных путях может помочь выявить роль бронхиального кровообращения при воспалительных заболеваниях дыхательных путей и стать полезным инструментом для мониторинга терапии [126].

Ряд ученых отметили, что расширения сосудов стенки дыхательных путей, как особенность бронхиальной астмы, связаны как с увеличением существующих сосудистых структур, так и с образованием новых сосудов (ангиогенез) [3, 27, 106]. Указано, что оба процесса, вероятно, происходят вместе и являются основополагающими для поддержки многих аспектов воспаления тканей и ремоделирования, проявляющихся в клинических симптомах болезни. Отмечено, что большое количество факторов связано с ангиогенезом дыхательных путей, причем, как указали исследователи, наиболее важным является фактор роста эндотелия сосудов. В настоящее время все большее внимание уделяется сложному взаимодействию воспалительных и структурных клеток стенок дыхательных путей, в том числе гладких мышц дыхательных путей при стимулировании расширения бронхиального подслизистого сосудистого сплетения при бронхиальной астме. Деятели науки подчеркнули потенциальную роль гладких мышц дыхательных путей в развитии бронхиальной астмы [92].

Итак, исходя из вышеизложенного следует, что нарушение микроциркуляции может играть существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы у детей. При этом, наиболее оптимальным методом для диагностики, согласно данным литературы, является лазерная доплеровская флоуметрия.

1.3 Гомеостаз и реология крови

Известно, что от реологических свойств крови и состояния микрогемоциркуляторного русла зависят адекватное кровоснабжение, транскапиллярный обмен, метаболизм легочной ткани и ее устойчивость к патогенным воздействиям [19].

У больных с БА удлиняется время развития максимальной вазодилатации, снижается ее продолжительность и резервы капиллярного кровотока [61].

Имеются данные свидетельствующие об усилении тонуса прекапилляров, препятствующего адекватному кровотоку по капиллярам. При этом, увеличение тонуса резистивных сосудов уменьшает приток артериальной крови в микроциркуляторное русло [47]. Хроническое воспаление дыхательных путей при БА приводит к бронхиальной обструкции, что в свою очередь способствует гипоксемии, легочной гипертензии, изменению реологических свойств крови, развитию синдрома гипервязкости, а также нарушению транспорта кислорода к тканям и другим патологическим процессам [71]. При этом, сосудистые изменения возникают уже на ранних стадиях заболевания [39]. Состояние микрогемодинамики играет важную роль в патогенезе БА. Вместе с этим, работы, посвященные комплексной оценке микроциркуляции в педиатрической практике, единичны [2, 39, 59, 64, 78].

Ряд исследований доказали увеличение вязкости крови при БА [1, 33]. Выявлено, что именно в ответ на гипоксемию возникает полицитемия, развивается синдром повышенной вязкости, а также повышается способность эритроцитов к агрегации и деформированности [73]. Особое значение приобретает оценка способности эритроцитов изменять форму в условиях нарушения гомеостаза при бронхиальной астме. В мельчайших сосудах микроциркуляторного русла происходит «приспособление» эритроцитов к их диаметру. В основном это зависит от состояния белково липидного слоя эритроцитов, изменения которого приводят к нарушению тканевого метаболизма в дыхательных путях. Блокированию отдельных участков в системе микроциркуляции способствует гипоксия, ацидоз и иммунные клетки. В результате, повышается «критический» радиус проходимости микрососудов с нарушением тканевого метаболизма [33, 49]. При БА агрегация тромбоцитов носит необратимый характер, которая приводит к образованию микротромбов и микроэмбол. При этом, присоединение биологически активных веществ служит пусковым механизмом хронического внутрисосудистого микросвертывания [65]. Отмечено, что в острую фазу заболевания наблюдается агрегация тромбоцитов с увеличением жесткости их мембран, усиливается перекисное окисление липидов

и содержание биоаминов, что повышает коагуляционные свойства крови. Воспалительный процесс при БА сопровождается нарушением гемодинамики и метаболизма, что способствует прогрессированию патологического процесса. В связи с этим, возникает порочный круг, когда не только воспалительный процесс изменяет микрокровоток, но и нарушение микроциркуляции усугубляет течение воспалительного процесса [62]. Коррекция нарушений системы кровообращения, а, следовательно, и уровня метаболизма является важным звеном терапевтического подхода.

Подчеркивается, что при обострении бронхиальной астмы пул кровяных пластинок находится в состоянии метаболической активации. В результате проведенного исследования, российскими учеными был сделан вывод, что выраженность функциональных нарушений кровяных пластинок и гомеостаза коррелирует со степенью тяжести бронхиальной астмы [82]. Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным медиатором фосфолипидов, участвующим в анафилаксии и хронических воспалительных расстройствах, включая бронхиальную астму. PAF способен действовать как непосредственно, так и в качестве хемотаксического фактора, а также опосредованно через освобождение других воспалительных агентов. Помимо своей известной способности активировать тромбоциты, PAF влияет на другие функции иммунных и воспалительных клеток, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы, что может иметь важное значение для патогенеза болезни. Кроме того, PAF может инициировать некоторые аномалии, наблюдаемые при бронхиальной астме, включая бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперчувствительность и нарушение обмена газов крови, которые могут быть опосредованы лейкотриенами, действующими как вторичные медиаторы некоторых эффектов PAF. Таким образом, у ученых вызывает большой интерес роль PAF в патогенезе бронхиальной астмы человека. Вместе с этим, выявлено, что антагонисты рецепторов PAF не доказали свою клиническую эффективность. Возможно, как заключили ученые, комбинированная блокировка эффектов PAF и других медиаторов, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы, может быть

способом улучшения эффективности терапии, а также интересным подходом к борьбе с воспалением при БА в будущем [115].

Доказано, что Т-хелперы-2 (Th-2), тучные клетки и эозинофилы играют важную роль в воспалительном процессе при бронхиальной астме. Недавно было показано, что тромбоциты также играют роль в патогенезе бронхиальной астмы. Следует учесть, что средний объем тромбоцитов показывает не только размер тромбоцитов, но и отражает активацию тромбоцитов. В одном из ретроспективных исследований, ученые поставили цель рассчитать уровни среднего объема тромбоцитов в крови у пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии и обострения заболевания по сравнению со здоровыми пациентами. Средние значения объема тромбоцитов у пациентов с бронхиальной астмой в ремиссии составили $7,7 \pm 0,8$ фл., тогда как средние значения объема тромбоцитов у пациентов при обострениях были $7,8 \pm 0,9$ фл. Сравнение средних значений объема тромбоцитов у пациентов с бронхиальной астмой с группой контроля как при обострении заболевания, так и в период ремиссии не выявило различий ($p > 0,05$). Сравнение средних значений объема тромбоцитов при обострении бронхиальной астмы и периоде ремиссии также не имело разницы ($p > 0,05$). Присутствие атопии, инфекции, эозинофилии, повышенного иммуноглобулина Е и степень тяжести обострения БА не влияло на средние значения объема тромбоцитов. Результаты данного исследования показали, что средние значения объема тромбоцитов не могут использоваться в качестве маркера при бронхиальной астме, однако, возможно, для оценки роли среднего объема тромбоцитов в бронхиальной астме необходимы проспективные исследования с включением большего количества пациентов [142]. Роль тромбоцитов в воспалительном процессе при бронхиальной астме признана, но недостаточно охарактеризована, и на данный момент имеется недостаточное количество данных об их взаимодействии с лейкоцитами. Тем не менее, взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов были продемонстрированы при многих других заболеваниях. В частности группа ученых дала оценку возможности и потенциальной роли подобных явлений, возникающих у пациентов с бронхиальной астмой с

использованием модели аллергического воспаления на мышах, а также исследованием адгезии *in vitro*.

У пациентов с бронхиальной астмой было изучено состояние крови в разные моменты времени. Выявлено, что в крови у астматиков было зарегистрировано активация лейкоцитов и наличие агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами. Аналогичные исследования проводились у мышей, подвергшихся воздействию аллергена после предыдущей сенсibilизации. Кроме того, исследователи анализировали лаважную жидкость и ткань дыхательных путей для оценки легочных лейкоцитов. Затем ученые изучали степень реакции тромбоцитов на адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также проводили инкубацию радиоактивно меченных лейкоцитов в присутствии активированных тромбоцитов на культивируемых эндотелиальных клетках сосудов человека *in vitro*. В результате проведенной работы, авторы наблюдали циркулирующие агрегаты тромбоцитов с лейкоцитами в крови аллергических пациентов с бронхиальной астмой во время вызванного аллергеном позднего астматического ответа, что также наблюдали у сенсibilизированных мышей после воздействия аллергена. Выявлено, что экспрессия CD11b на лейкоцитах, участвующих в агрегатах с тромбоцитами, была повышена. Кроме того, наличие аутологичных тромбоцитов увеличивало адгезию полиморфноядерных лейкоцитов человека к культивированным сосудистым эндотелиальным клеткам, что, как было установлено, проявляет зависимость от эндотелиальных клеток и включает активацию тромбоцитов. В результате исследования был сделан вывод, что участие тромбоцитов в клеточном рекрутинге происходит на уровне кровообращения и может включать в себя праймирование лейкоцитов для последующей адгезии и трансмиграции в ткани [133].

Хроническое воспаление при бронхиальной астме связано с такими клетками как эозинофилы, тучные клетки и лимфоциты. Однако, несмотря на основную функцию при гемостазе, тромбоциты участвуют в патогенезе бронхиальной астмы. Установлено, что активация тромбоцитов происходит после провокации антигеном и при приступе бронхиальной астмы. В одном исследовании изучались функции тромбоцитов и других элементов кровотока у детей с бронхиальной

астмой как во время бессимптомного периода, так и во время приступа бронхиальной астмы. В исследование включены пациенты с тяжелой бронхиальной астмой ($n = 33$), а также среднетяжелой интермиттирующей бронхиальной астмой ($n = 18$), легкой степенью тяжести заболевания ($n = 15$) и здоровые дети ($n = 20$). В ходе данного исследования были отмечены определенные демографические характеристики бронхиальной астмы, а также, связанные с заболеванием отличительные признаки. Тесты агрегации тромбоцитов (выраженные как высвобождение АТФ) проводились путем стимуляции коллагеном, эпинефрином, АДФ, тромбином и арахидоновой кислотой. Были оценены уровни плазмы D-димера, фактора VIII (FVIII) и фактора фон Виллебранда (vWF). Анализ исследовательской работы показал выделение АТФ из тромбоцитов пациентов с обострением бронхиальной астмы, вызванное АДФ, было ниже по сравнению с бронхиальной астмой умеренного прерывистого течения ($p < 0,001$). Эпинефрин-стимулированная секреция АТФ была также ниже у пациентов с приступом бронхиальной астмы, чем при среднетяжелой интермиттирующей бронхиальной астме ($p = 0,039$), легкой степенью тяжести течения заболевания ($p = 0,011$) и контрольной группой ($p = 0,018$). Измерения vWF были выше у детей с тяжелой степенью тяжести бронхиальной астмой, чем у других исследовательских групп ($p = 0,001$). FVIII был увеличен у пациентов с тяжелой степенью тяжести бронхиальной астмы.

Системное воспаление связано с прогрессированием болезни при бронхиальной астме. Активированные тромбоциты играют важную роль в атерогенезе, воспалении и атеротромбозе. Средний объем тромбоцитов (MPV) является ранним маркером активации тромбоцитов. В исследовании релевантности уровней MPV у пациентов со стабильной бронхиальной астмой и в стадии обострения изучались параметры периферической крови, С-реактивный белок (CRP), параметры функции легких и артериальные газы крови у пациентов с бронхиальной астмой и контрольными субъектами. Были исследованы 85 пациентов с контролируемой бронхиальной астмой и 85 пациентов с обострением этого заболевания. Результаты исследования показали, что у пациентов с

обострением бронхиальной астмы наблюдались более низкие показатели MPV и более высокие уровни CRP и лейкоцитов (WBC) по сравнению с пациентами со стабильным течением бронхиальной астмы и контрольной группой пациентов. Кроме того, MPV был снижен у пациентов со стабильным течением бронхиальной астмы по сравнению с контрольной группой пациентов. Отрицательные корреляции между MPV и CRP присутствовали как при стабильном течении, так и при обострении бронхиальной астмы. Однако, между стабильным течением бронхиальной астмы и между MPV и WBC не было обнаружено какой-либо связи. При этом, наблюдалась обратная зависимость между показателями MPV и WBC при осложненном течении бронхиальной астмы. Авторы представили следующие выводы, что у пациентов со стабильной бронхиальной астмой наблюдался более низкий показатель MPV по сравнению с контролем, а уровни MPV у пациентов в обострении заболевания были ниже, чем у пациентов со стабильной бронхиальной астмой. Дальнейшие исследования относительно роли MPV при бронхиальной астме могут быть полезны при поиске терапевтических целей [139].

В одном из исследований при участии детей с бронхиальной астмой российскими учеными было доказано, что течение БА характеризовалось, в зависимости от степени тяжести заболевания, изменениями в системе микрогемоциркуляции, сопряженными с активностью воспалительного процесса в респираторном тракте и параметрами бронхиальной проходимости. Сообщается, что в капиллярной сети, там, где просвет сосуда меньше диаметра красных клеток, на первое место выступает их способность деформироваться. При этом, низкие значения показателя деформируемости эритроцитов способствовали стазу крови в этом отделе капиллярного русла. Важно также, что микроциркуляторные нарушения увеличивали такие особенности кровяных клеток как измененная архитектура с повышением количества необратимо трансформированных и дегенеративных клеток с их патологической агрегацией. Вместе с этим, небольшое количество нормальных эритроцитов, преобладание эритроцитов с измененной формой нарушало кислородтранспортную функцию крови, а патологические деформируемость, агрегация и морфология клеток, ухудшая

условия микроциркуляции, оказывали неблагоприятное влияние на легочной кровотоки [3].

В результате проведенного исследования российские ученые показали, что развитие БА сопровождается разнонаправленными и сопряженными нарушениями морфофункционального профиля эритроцитов, детерминированными периодом и тяжестью заболевания. Приступы бронхиальной обструкции способствуют развитию реакций со стороны красных клеток крови в виде микроцитоза, сфероуляции, патологической деформируемости, повышенной агрегации, измененной клеточной архитектоники и нарушений эритрокинетических процессов, которые являются одним из патогенетических механизмов персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе [26]. По данным других отечественных исследований доказано, что изменение жесткости мембраны клеток приводит к изменению их популяционного состава с увеличением количества эритроцитов с ригидной мембраной (сфероциты) [38, 64]. Важно также добавить, что нарушения реологических свойств крови при бронхиальной астме у детей проявляются такими отличительными особенностями как экзоцитарный лизис в ауторозетках, которому подвергаются чаще всего около 3-7 эритроцитов. В связи с этим, российские ученые заключили, что эритроцитарные агрегаты образуются, как правило, в первые часы после повреждения первоначально в венах, а затем и в артериолах, что обусловлено снижением скорости кровотока. Возможно и обратное развитие процесса в направлении дезагрегации [31].

Известно, что при воспалении, вследствие повреждения тканей (иммунологический процесс), возможно развитие системного ответа, который включает лихорадку, лейкоцитоз нейтрофилез и увеличение концентрации нескольких белков плазмы крови печеночного происхождения. Эти изменения известны как острая фазовая реакция и опосредуются цитокинами, такими как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, которые синтезируются макрофагами, тучными клетками или базофилами. Белки острой фазы представляют собой: С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок, альфа-1-антихимотрипсин.

Относительный вклад различных белков плазмы крови в скорость оседания эритроцитов имеют следующие: фибриноген – 55%, альфа-2-макроглобулин – 27%, иммуноглобулины – 11% и альбумин – 7%. Базофилы также инициируют высвобождение лейкотриенов C4, D4, E4, простагландинов D2 и активировали фактор тромбоцитов (PAF). Эти эффекты включают увеличение сосудистой проницаемости и расширение сосудов, сокращение гладких мышц бронхов. Данные, свидетельствующие о повышении скорости седиментации эритроцитов у детей с бронхиальной астмой, не были полностью выяснены. В одном из исследований проводили изучение увеличения скорости оседания эритроцитов. Исследование имело вид наблюдательного ретроспективного анализа. В эксперимент было включено 73 ребенка (40 мальчиков и 33 девочки) с БА, наблюдавшихся амбулаторно. Повышенная скорость оседания эритроцитов была отмечена у 26 пациентов (49%). Результаты исследования свидетельствовали о повышенной скорости седиментации эритроцитов, что, возможно, может быть использовано в качестве одного из параметров наличия аллергических реакций [109].

Одной из российских исследовательских групп впервые подтверждено, что одним из наиболее важных патогенетических аспектов воспаления у больных с БА тяжелой степени тяжести является нарушение механизмов удаления из крови измененных эритроцитов. Интенсивность выявленных нарушений соотносится со степенью тяжести БА, что может быть использовано для контроля клинической эффективности терапии [32].

Общеизвестно, что человеческий лейкоцитарный антиген G (HLA-G) является неклассическим основным комплексом гена гистосовместимости класса I. HLA-G стимулирует секрецию цитокинов Th2 мононуклеарными клетками периферической крови. Роль растворимого HLA-G (sHLA-G) при бронхиальной астме не полностью изучена и уровень плазмы sHLA-G у детей с бронхиальной астмой также не изучен. В зарубежном исследовании, целью которого было изучение уровня sHLA-G в плазме крови у детей с бронхиальной астмой, были дети с бронхиальной астмой (n = 53) и здоровые дети (n = 16). Уровни sHLA-G

определяли в плазме с использованием ELISA. Были задействованы в исследовании: спирометрия, общее количество иммуноглобулина Е и эозинофилов, кожные тесты с 25 аллергенами с соответствующими положительными и отрицательными контролями. Полученные данные не показали существенной разницы в уровне sHLA-G плазмы между пациентами с БА и здоровыми детьми ($p > 0,05$). Однако, при сравнении пациентов с атопией при БА и контрольной группой, исследователи обнаружили значительно более высокие уровни sHLA-G у пациентов с атопией при БА ($p < 0,05$). Существовала значительная разница в количестве эозинофилов в периферической крови и общих уровнях иммуноглобулина Е среди указанных групп ($p < 0,001$). В заключение, отмечено, что уровни sHLA-G в плазме крови статистически не различаются между пациентами с атопией при БА и здоровыми детьми. Однако, было замечено, что более высокие уровни sHLA-G в плазме крови у пациентов с атопией при БА могут указывать на роль sHLA-G в атопии. Целесообразно дальнейшие исследования для лучшего определения механизма производства и роли молекул sHLA-G, наблюдаемых у пациентов с бронхиальной астмой [137].

Тучные клетки в нашем организме как и базофилы считаются первичными эффекторными клетками бронхиальной астмы. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что эти клетки отличаются иммунологически, биохимически и фармакологически, что предполагает, о многообразии их различные ролей в появлении и флуктуации фенотипа бронхиальной астмы. Новейшие данные показывают многосложность ролей тучных клеток и базофилов нашего организма при бронхиальной астме и дают новую информацию об активации этих клеток в различных отделах легких. Предварительные данные показали, что эти клетки не всегда могут отрицательно влиять на течение и возникновение бронхиальной астмы, а при некоторых обстоятельствах играют защитную роль в модулировании определенных аспектов врожденного и приобретенного иммунитета и аллергического воспаления [125].

Российские исследователи считают, что сохраняющиеся в стадии ремиссии у пациентов с БА нарушения ФВД и сдвиги кислотно-щелочного равновесия

поддерживают нарушения микроциркуляции [55]. В период ремиссии БА у пациентов со стороны малого круга кровообращения наблюдалось снижение сократительной способности правого желудочка, объемных и скоростных показателей легочного кровотока с одномоментным увеличением сосудистого тонуса и общего легочного сопротивления [10].

Доказано, что наиболее важными внутрисосудистыми нарушениями являются расстройства реологических свойств крови в связи с изменением суспензионной стабильности клеток кровеносного русла и свойств вязкости крови. Отмечено, что в нормальных условиях кровь имеет характер стабильной суспензии клеток в жидкой части. Однако, оценивая состояние вязкости крови у больных с БА, большинство исследователей находили ее увеличенной. Так, практически во всех работах, в которых изучался этот показатель у больных БА, указывалось на повышенную способность эритроцитов к агрегации [64]. В процессе воспаления у больных с БА в кровяном русле резко увеличивается количество грубодисперсных положительно заряженных белков (фибриногена, С-реактивного белка, глобулинов), что в сочетании с уменьшением числа отрицательно заряженных альбуминов обуславливает тем самым изменение гемoeлектрического статуса крови. Сохранность суспензионной стабильности крови обеспечивается величиной отрицательного заряда эритроцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы, а также достаточной скоростью кровотока. Снижение скорости кровотока усугубляет процесс «сладжа». Основными особенностями сладжированной крови являются прилипание друг к другу эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее перфузию через микрососуды [75].

На данный момент считается общепризнанным, что обструкция дыхательных путей при БА состоит из спазма гладкой мускулатуры бронхов и вариабельной степени воспаления дыхательных путей, которая характеризуется отеком, секрецией слизи и притоком различных воспалительных клеток. Наличие только частичной обратимости обструкции воздушного потока у некоторых пациентов

указывает на то, что структурное ремоделирование дыхательных путей также может происходить со временем.

Исходя из данных обзора литературы следует, что нарушение микроциркуляции может играть существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018г на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая кафедрой - д.м.н., профессор Н.А. Геппе, главный врач — Е.А. Пронина). Дети обследованы в отделении пульмонологии УДКБ (заведующая отделением — Н.Г. Бабушкина) и в амбулаторном отделении УДКБ (заведующая отделением С.Н. Жучкова).

Обследовано 110 детей 6-17 лет с БА. Возраст обследуемых детей (средний возраст $12 \pm 3,7$ лет). Дети с легкой БА $n=73$, среднетяжелая БА $n= 37$. Также обследовано 50 практически здоровых детей того же возраста.

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 (В₂-ДД). 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 (24% / 40%) (легкая и среднетяжелая БА)и контакт с аллергеном (>50% / 48%). БА сопровождалась коморбидными заболеваниями: аллергический ринит (40% / 60%) и атопический дерматит (28% / 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. Длительность заболевания БА на момент обследования составила ([медиана интерквартильный размах]) 5,30 [3,00-10,00] лет.

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Критерии включения в исследование (основная группа):

- возраст детей 6-17 лет
- диагноз Бронхиальная астма легкого и среднетяжелого течения в стадии обострения или ремиссии

Критерии включения в исследования (контрольная группа):

- возраст детей 6-17 лет
- отсутствие жалоб со стороны органов дыхания
- отсутствие в анамнезе хронических заболеваний органов дыхания
- отсутствие острой респираторной вирусной инфекции в течение последних 4 недель перед исследованием
- отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистой и неврологической патологии
- нормальные показатели ФВД по данным спирометрии и компьютерной бронхофонографии

Критерии не включения в исследование (основная группа):

- возраст детей младше 6 лет и старше 17 лет
- острая респираторная вирусная инфекция в течение 4 недель перед исследованием

- бронхиальная астма тяжелого течения

Критерии не включения в исследование (контрольная группа):

- возраст детей младше 6 лет и старше 17 лет
- жалобы со стороны органов дыхания на момент осмотра
- хронические заболевания органов дыхания
- острая респираторная вирусная инфекция в течение 4 недель перед исследованием
- наличие в анамнезе сердечно-сосудистой и неврологической патологии

Диагноз БА выставлен в соответствии с критериями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2017, глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA 2018» [52,53,10]. Диагноз обострения 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).

Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике (протокол № 02-17 от 15.03.17). Все включенные в исследование пациенты или их законные представители подписывали форму информированного согласия.

2.2 Методы исследования

В настоящем исследовании применялись:

- анализ данных анамнеза
- общеклиническое обследование (общий анализ крови)
- аллергологическое исследование (определение уровня общего Ig E, специфический Ig E)
- исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии
- исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии
- лазерная доплеровская флоуметрия
- рентгенография органов грудной клетки (по показаниям)
- тест по контролю над астмой

Анализ данных анамнеза проводили у всех детей. Уточняли анамнез жизни, анамнез заболевания, аллергоанамнез, семейный анамнез. Отмечали длительность заболевания, провоцирующие факторы, предшествующую терапию и ее эффект.

Общий анализ крови проводился в Педиатрической экспресс-лаборатории УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая лабораторией — Н.Л. Кан).

Определение уровней общего и специфических Ig E проводили на базе Межклинической иммунологической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая лабораторией — Н.Г. Дашкова).

Спирометрия проводилась на аппарате «Spiro USB-2» (CareFusion Ltd., США). Оценивались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ), индекс Тиффно (ОФВ1/ ФЖЕЛ), максимальная объемная

скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС75). Проводили ингаляционную пробу с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг). Прирост ОФВ1 и/или ФЖЕЛ на 12% и более считали существенным.

Компьютерная бронхофонография (КБФГ) проводилась на приборе бронхофонографическом диагностическом автоматизированном «Паттерн-1» (НИУ «Московский энергетический институт», РФ). Бронхофонография позволяет анализировать временные и частотные характеристики спектра дыхательных шумов. Анализ респираторных звуков дополняет и объективизирует данные аускультации и осмотра. Оценивали акустический компонент работы дыхания (АКРД) в разных частотных диапазонах: низкочастотном (0,2-1,2кГц), среднечастотном (> 1,2-5 кГц), высокочастотном (>5-12,6 кГц). Повышение показателя АКРД может указывать на усиление турбулентности воздушного потока в соответствующем отделе респираторного тракта вследствие отека, гиперсекреции или спазма гладких мышц. Повышение показателя АКРД в низкочастотном диапазоне чаще наблюдается при отеке и обструкции верхних дыхательных путей. Повышение показателя АКРД в среднечастотном диапазоне наблюдается при поражении крупных и средних бронхов, наличии мокроты. Повышение АКРД в высокочастотном диапазоне коррелирует с наличием сухих свистящих хрипов при аускультации и отражает обструкцию нижних дыхательных путей. Запись дыхательных шумов регистрируется в течение 10 секунд при спокойном дыхании ребенка через специальный датчик с загубником. Дальнейшая математическая обработка звукового сигнала и оценка его амплитудно-частотных характеристик проводится с помощью специального программного обеспечения «Паттерн».

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на аппарате «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА» Москва). Метод ЛДФ основывается на оптическом

неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся эритроцитов в тканях излучения. Отраженное от неподвижных компонентов ткани лазерное излучение не имеет своей частоты, а отраженное от эритроцитов имеет доплеровский сдвиг частоты относительно зондируемого сигнала. Отраженный сигнал определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Длина волны лазерного излучения 632 нм, глубина зондирования составляет около 1 мм с регистрацией кровотока в микрососудах в объеме около 1 мм³ ткани. ЛДФ сигнал дает информацию о количестве эритроцитов примерно равным $3,4 \cdot 10^4$, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани.



Рисунок 1 – Комплекс для проведения лазерной доплеровской флоуметрии.

В комплекс «ЛАКК-М» входят: блок диагностики, встроенный оптоволоконный зонд, встроенный пульсоксиметр, светофильтры калиброванные, кабель связи между комплексом и компьютером, CD-диск с программным обеспечением (Рис. № 1).

Многофункциональный лазерный диагностический комплекс функционирует в четырех режимах. В ходе исследования оценивается микрогемодинамика (канал лазерной доплеровской флоуметрии - ЛДФ), доставка и потребление кислорода в микроциркуляторном русле (канал оптической тканевой оксиметрии - ОТО). В качестве датчика используется световой зонд состоящий из трех моноволокон. Одно волокно используется для доставки лазерного излучения от аппарата «ЛАКК-М» к исследуемому объекту, два других волокна являются принимающими для рассеянного в тканях лазерного излучения. Доставленное по волокнам рассеянное излучение детектируется двухканальным фотоприемным устройством. Электрические сигналы от фотоприемного устройства поступают в блок обработки анализатора, где происходит выделение в зарегистрированном сигнале доплеровский сдвиг частоты. Формирующийся после обработки выходной сигнал отражается ЛДФ-граммой. Обработка зарегистрированных данных проводится с помощью программного обеспечения.

Запись ЛДФ-граммы проводится в течение четырех минут, после 30 минутного прогрева комплекса и калибровки. Исследование проводится в утренние часы в спокойном состоянии пациента с температурой в помещении 21-24 °С. Перед исследованием дети не принимают напитки и пищу. Зонд фиксируется на ладонной поверхности безымянного пальца с помощью пластыря. Рука располагается на столе на уровне сердца. С помощью регулировочных элементов штатива обеспечивается ориентация зонда перпендикулярно поверхности тела. Диагностика состояния микроциркуляции крови осуществляется, как правило, в два этапа. На первом этапе исследуется базальный кровоток, второй этап это определение амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока. На первом этапе рассчитываются средние значения перфузии (ПМ), сатурации

микрокровотока (SO_2) и объемное кровенаполнение ткани (V_r) с выделением числовых значений M , δ , K_v . Параметр M -средний потока крови в интервалах времени, измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.). Параметр δ - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови, также измеряется в перфузионных единицах (пф.ед), отражает временную изменчивость перфузии, среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Параметр K_v - коэффициент вариации, определяет соотношение между величиной среднего потока крови и ее изменчивостью ($K_v = \delta / M \cdot 100\%$), измеряется в процентах(%) (Рис. № 2).

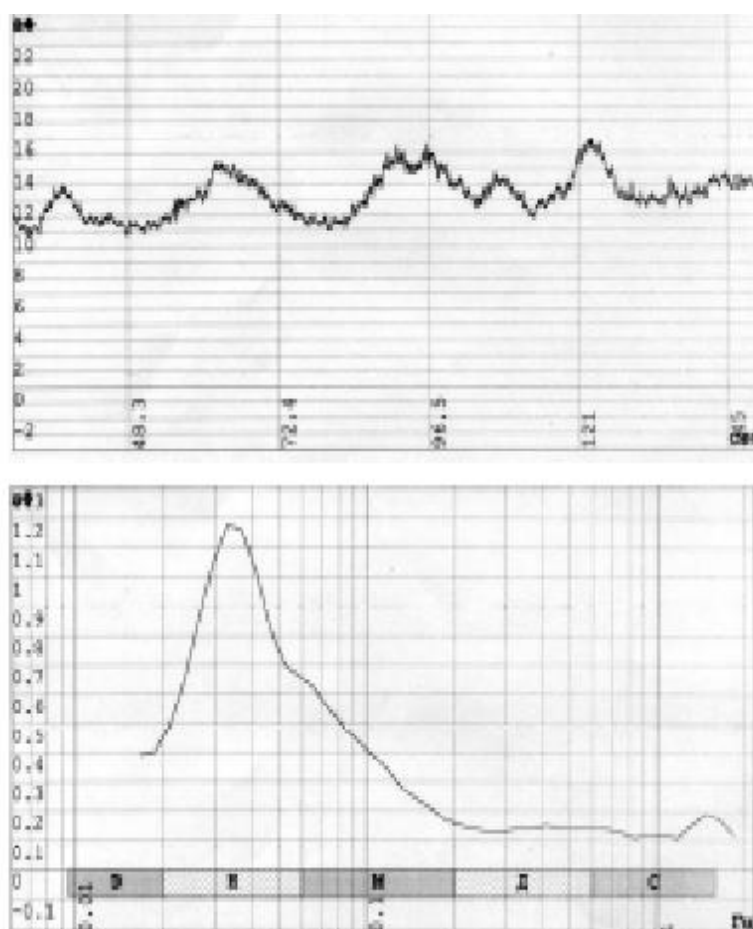


Рисунок 2 – Интерфейс ЛДФ — граммы базального кровотока.

На втором этапе анализируется амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии. По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах возможно оценить состояние функционирования

определенных механизмов контроля перфузии. Ввиду разброса амплитуд колебаний осуществить диагностику механизмов модуляции по величине амплитуд затруднительно. Целесообразно определять вклад амплитуды колебаний определенной группы ритмов относительно средней модуляции кровотока. В результате чего оценивается показатель $A/3\delta$ (где A -амплитуда колебаний, а δ -среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии) (Рис. № 2, 3).

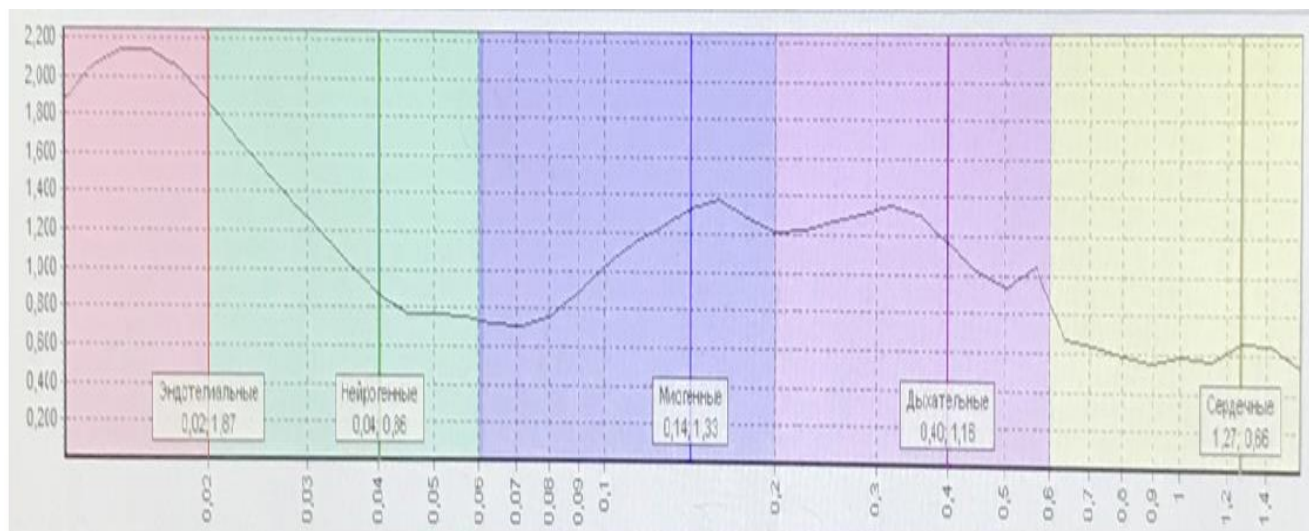


Рисунок 3 – Интерфейс ЛДФ — граммы амплитудно-частотного спектра колебаний.

Контроль кровотока определяется по активным механизмам (эндотелиальный- 0,0095-0,02 Гц; нейrogenный- 0,02-0,052 Гц; миогенный- 0,07-0,15 Гц) и пассивным (дыхательный- 0,15-0,4 Гц; сердечный- 0,8-1,6 Гц) факторам в системе микроциркуляции (Рис. № 3).

Бальная оценка симптомов бронхиальной астмы проводится с использованием валидизированного опросника по контролю над астмой ACQ-5. Пациенты старше 12 лет заполняют тест сами, детям младше 12 лет опросник заполняют их законные представители. Дети с БА или их законные представители отвечают на 5 вопросов, каждому ответу присвоена определенная оценка в

баллах. Симптом оценивается в зависимости от степени выраженности от 0(никогда) до 6 баллов (все время).Описание выраженности симптомов сформулировано понятно для ребенка, что облегчает самостоятельное заполнение анкеты пациентами старше 12 лет. Максимально возможная сумма баллов -30. Оценивается среднее арифметическое баллов из пяти вопросов. По результату набранных баллов оценен контроль над астмой: полный - $< 0,75$ баллов, частичный - $0,75-1,5$ баллов или неконтролируемая - $> 1,5$ баллов.

ОПРОСНИК ПО КОНТРОЛЮ
СИМПТОМОВ АСТМЫ (ACQ)
(SYMPTOMS ONLY)
RUSSIAN VERSION
©2001
QOL TECHNOLOGIES Ltd



За информацией обращаться:
Elizabeth Juniper, MCSSP, Msc
Bosham, West Sussex P018 8NA
England Telephone:+441243 573680
E-mail:juniper@qoltech.co.uk
Web:<http://www/qoltech.co.uk>

This translation has been
made possible through a grant
from GLAXOSMITHKLINE
Translated by MAPIRESEARCH
INSTITUTE Senior Translator:
DW Coordinating Center

© Опросник ACQ защищен законом об авторских правах. Он не может быть изменен, продан(в бумажном или электронном виде), переведен или адаптирован для каких-либо целей без соответствующего на это разрешения Элизабет Джунипер.

Ноябрь 2001

symptoms only modified 30 jan 2004
Пожалуйста, ответьте на вопросы 1-5.

RUSSIAN

Обведите кружочком номер ответа, который лучше всего отражает Ваше состояние в течение последней недели.

1. В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?	0-Никогда 1-Очень редко 2-Редко 3-Несколько раз 4-Много раз 5-Очень много раз 6-Не могу спать из-за астмы
2. В среднем насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последних недель?	0-Симптомов не было 1-Очень слабые симптомы 2-Слабые симптомы 3-Умеренные симптомы 4-Довольно сильные симптомы 5-Сильные симптомы 6-Очень сильные симптомы
3. В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных поведенческих занятиях из-за астмы в течение последней недели?	0-Совсем ограничен(-а) 1-Чуть-чуть ограничен (-а) 2-Немного ограничен (-а) 3-Умеренно ограничен (-а) 4-Очень ограничен (-а) 5-Чрезмерно ограничен (-а) 6-Поясностью ограничен (-а)
4. В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?	0-Одышки не было 1-Очень небольшая 2-Небольшая 3-Умеренная 4-Довольно сильная 5-Сильная 6-Очень сильная
5. В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?	0-Никогда 1-Очень редко 2-Редко 3-Иногда 4-Значительную часть времени 5-Подавляющую часть времени 6-Все время

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.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика больных

На базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) были обследованы 160 детей в возрасте 6-17 лет. Из них дети с легкой БА ($n=73$, средний возраст $12 \pm 0,6$) и среднетяжелой БА ($n=37$, средний возраст $13 \pm 1,4$) в период обострения и ремиссии. Контрольная группа 50 практически здоровых детей того же возраста. У всех пациентов и их родителей получено информированное согласие на включение в исследование.

Диагноз БА выставлен в соответствии с критериями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2017, глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA 2018» [54, 55, 104]. Диагноз обострения 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). 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 (В₂-ДД). У большинства детей с БА выявлена отягощенная

аллергическими заболеваниями наследственность, при легкой БА -86%, при среднетяжелой БА -93% (Таб. № 1).

Основными триггерами обострения БА были вирусные инфекции (40%) и контакт с аллергеном (>50%). БА сопровождалась коморбидными заболеваниями: аллергический ринит (40% / 60%) (легкая и среднетяжелая БА) и атопический дерматит (28% / 33%) (Таб. №1). 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. Длительность заболевания БА на момент обследования составила ([медиана интерквартильный размах]) 5,30 [3,00-10,00] лет.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных детей с БА.

Характеристики	Легкая БА	Среднетяжелая БА
Средний возраст обследуемых, лет	12±0,6	13±1,4
Отягощенная наследственность	86%	93%
<u>Триггеры</u> Вирусные инфекции Контакт с аллергенами	24% 52%	40% 48%
<u>Сопутствующие заболевания</u> Аллергический ринит Атопический дерматит	40% 28%	60% 33%
Длительность заболевания, лет	4,8±1,3	6,2±2,8
Частота приступов/обострений	Не чаще 1 раза в месяц	3-4 раза в месяц
Ночные симптомы	< 2 раз в месяц	> 2 раз в месяц
Переносимость физической нагрузки	Не изменена	Снижена

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), пиковая скорость выдоха (ПСВ), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС25),

максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС75). Пробу с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг) считали положительной при приросте ОФВ1 ($>12\%$).

Для проведения компьютерной бронхофонографии (КБФГ) использовали бронхофонографический диагностический автоматизированный комплекс «Паттерн-1». Бронхофонография позволяет анализировать временные и частотные характеристики спектра дыхательных шумов дополняя и объективизируя данные аускультации. 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) оценивает усиление турбулентности воздушного потока в соответствующем отделе респираторного тракта. Изолированное повышение показателя АКРД в низкочастотном диапазоне чаще наблюдается при отеке и обструкции верхних дыхательных путей; повышение показателя АКРД в среднечастотном диапазоне наблюдается при вовлечении крупных и средних бронхов; повышение АКРД в высокочастотном диапазоне коррелирует с наличием сухих свистящих хрипов при аускультации и отражает бронхиальную обструкцию [24]. Запись дыхательных шумов регистрируется в течении 10 секунд при спокойном дыхании ребенка через специальный датчик с загубником. Дальнейшая математическая обработка звукового сигнала и оценка его амплитудно-частотных характеристик проводится с помощью специального программного обеспечения «Паттерн». Исследование показали, что независимо от возраста и пола у здоровых детей в высокочастотном диапазоне осцилляции отсутствуют или минимальные и АКРД не превышает 0,2 мкДж [24].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является одним из важных методов для оценки общего состояния микроциркуляции. Преимуществом многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М» считается высокая чувствительность к меняющейся ситуации в сосудистом русле. В основе метода ЛДФ лежит зондирование исследуемой области с помощью лазерного излучения. Доставка лазерного излучения к ткани и прием отраженного сигнала (от эритроцитов) осуществляется с помощью светового зонда, состоящего

из трех световодных волокон. Одно световодное волокно используется для передачи зондирующего излучения, а два других являются принимающими, по ним отраженное излучение доставляется к прибору. В ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменений потока крови в микрососудистом русле - флоуметрия [48]. При взаимодействии лазерного излучения с тканью в полученном отраженном сигнале выделяют две составляющие: постоянную (средняя перфузия в микроциркуляторном русле) и переменную (значение активных и пассивных факторов микроциркуляции). Микроциркуляция исследовалась с помощью аппарата «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА» Москва). Показатели периферического кровообращения регистрировали в области кожи дистальной фаланги четвертого пальца кисти [21, 46]. Согласно исследованиям В.И. Козлова [43], ладонная поверхность четвертого пальца является оптимальной областью для проведения исследования. Функционирует комплекс ЛДФ в 2 режимах: «ЛДФ+спектрофотометрия» и «Флуоресценция».

Мы проводили исследование 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 (V_r)) [47]. Состояние базальной микроциркуляции оценивали по среднему значению показателя перфузии ПМ (среднего потока крови в интервалах времени), измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.). Уменьшение или увеличение ПМ характеризует повышение или снижение перфузии. Параметр δ - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови, также измеряется в перфузионных единицах (пф.ед) отражает временную изменчивость перфузии, среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Параметр K_v- коэффициент вариации, определяет соотношение между величиной среднего потока крови и ее изменчивостью ($K_v = \delta / M \cdot 100\%$), измеряется в процентах. Учитывали также вклад активных (эндотелиальный- 0,0095-0,02 Гц; нейрогенный- 0,02-0,052 Гц;

миогенный- 0,07-0,15 Гц) и пассивных (дыхательный- 0,15-0,4 Гц; сердечный-0,8-1,6 Гц) факторов контроля кровотока (Рис. № 4). Активные факторы (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) непосредственно действуют на систему микроциркуляции, модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и проявляются через ее мышечный компонент. Пассивные факторы, такие как пульсовая волна и действие «дыхательного насоса», вызывают колебания кровотока вне системы микроциркуляции [45, 47, 48]. Как активные, так и пассивные колебания влияют на поток крови, что ведет к изменению скорости и плотности потока эритроцитов. Так как нейрогенный фактор регуляции значительно зависит от температуры окружающей температуры, в исследовании использовался показатель $A/3\delta \cdot 100\%$ (где A -амплитуда колебаний, а δ -среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии), что позволяет исключить влияние температуры на результаты исследования. Запись ЛДФ-граммы проводилась в течении четырех минут, в утренние часы до еды в спокойном состоянии с температурой в помещении 21-24 °С.

Оценить вклад эндотелиального компонента не представлялось возможным по техническим причинам. Длительность записи ЛДФ-граммы составляла 4 минуты, для эндотелиального фактора информативна 10 минутная запись. Длительность исследования обусловлена тем фактором, что через 4-5 минут дети не могут сохранить обездвиженным палец, на ЛДФ-грамме появляется множество артефактов.

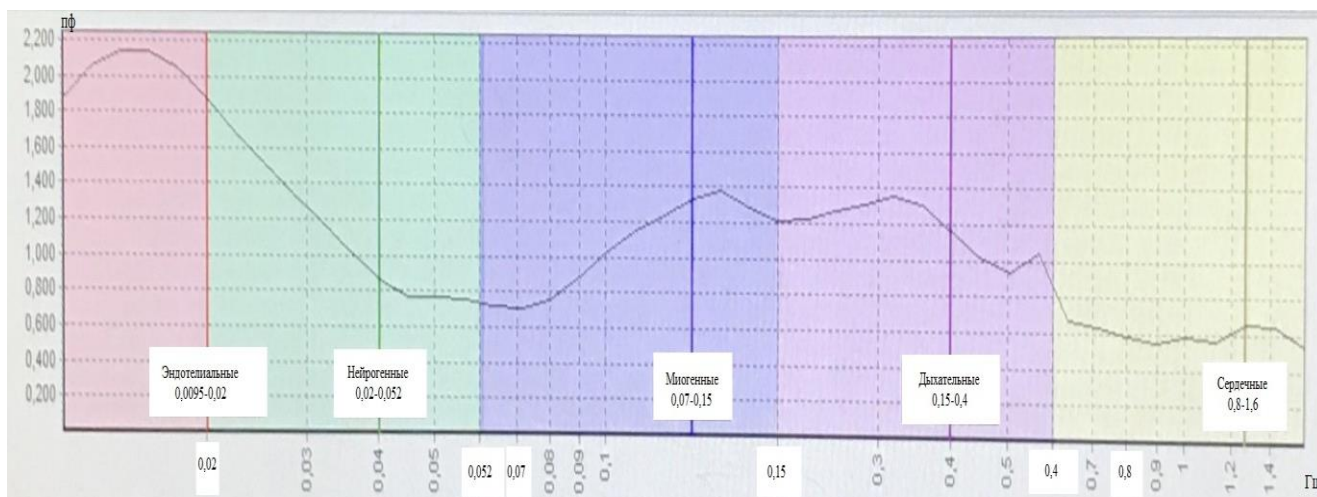


Рисунок 4 – Фрагмент ЛДФ-граммы (активные и пассивные факторы; F -частота, A -амплитуда осцилляций).

У 50 практически здоровых детей сигнал ЛДФ фиксировали однократно, параметры микроциркуляции: уровень перфузии (ПМ) сатурация микрокровотока (SO_2) и объемное кровенаполнение ткани (V_r). Для каждого параметра (ПМ, SO_2 , V_r) выделены числовые значения: M - среднеарифметическое значение, δ -среднеквадратичное отклонение, K_v - коэффициент вариации. Оценивали активные и пассивные факторы контроля МЦ.

3.2 Возрастные параметры ЛДФ.

Воспроизводимость метода ЛДФ была также проанализирована у 10 детей и подростков, которым 4 раза в течение 20 минут проводилось исследование микроциркуляции. В последующем исследование делалось однократно. В результате достоверной разницы результатов получено не было. Различия составляли не более 5-7% [22].

На первом этапе мы обследовали 50 здоровых детей, которых разделили на 2 группы 7-12 и 13-17 лет для определения опорных показателей ЛДФ. Для выявления возрастных особенностей микроциркуляции была также исследована группа 18-23 лет (здоровых молодых взрослых) [22].

В среднем показатель перфузии (ПМ) у детей контрольной группы составил $25,29 \pm 0,34$ пф.ед. Полученные данные также были сопоставлены с показателями молодых взрослых, не имеющих острых и хронических заболеваний [22]. Таким образом для диагностики нарушений микрогемоциркуляции у детей с различной патологией в качестве опорных показателей мы использовали полученные средние значения базальной микроциркуляции ПМ (Таб. №2). Показатель сатурации кровотока (SO₂) в среднем составил $83,43 \pm 1,0\%$ и статистически не различим у детей из контрольной группы в возрасте 7-12 лет и 13-17 лет ($p=0,06$). Среднее значение объемного кровенаполнения ткани (V_r) было одинаковым у детей из двух возрастных групп и суммарно составило $9,00 \pm 0,24$ от. ед. ($p=0,80$) (Таб. № 2). Средние величины микроциркуляции, полученные методом ЛДФ, не имеют статистически значимой разницы у детей 7-12 лет и детей в возрасте > 12 лет (Рис. № 5)

Таблица 2 – Средние величины базальной микроциркуляции у детей в возрасте 7-17 лет.

Показатель	7-12 лет (n=30)		13-17 лет (n=20)		Всего	
	М	m	М	m	М	m
ПМ, пф.ед.	25,55	0,44	24,88	0,54	25,29*	0,34
SO ₂ , %.	82,25	1,44	85,20	1,21	83,43**	1,0
V _r , от. ед	8,92	0.33	9,12	0,38	9,00***	0,24

ПМ, пф.ед.- среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции; SO₂,%- средний уровень кислородной сатурации (оксигенации) крови микроциркуляторного русла биоткани; V_r, от. ед.- фракционное объемное кровенаполнение микроциркуляторного русла ткани в зоне изменения (без учета скорости движения крови);

* $p < 0,001$ - достоверность различий среднего (дисперсионный анализ); ** $p=0,06$ - достоверность различий среднего (дисперсионный анализ); *** $p=0,80$ -достоверность различий среднего (дисперсионный анализ).

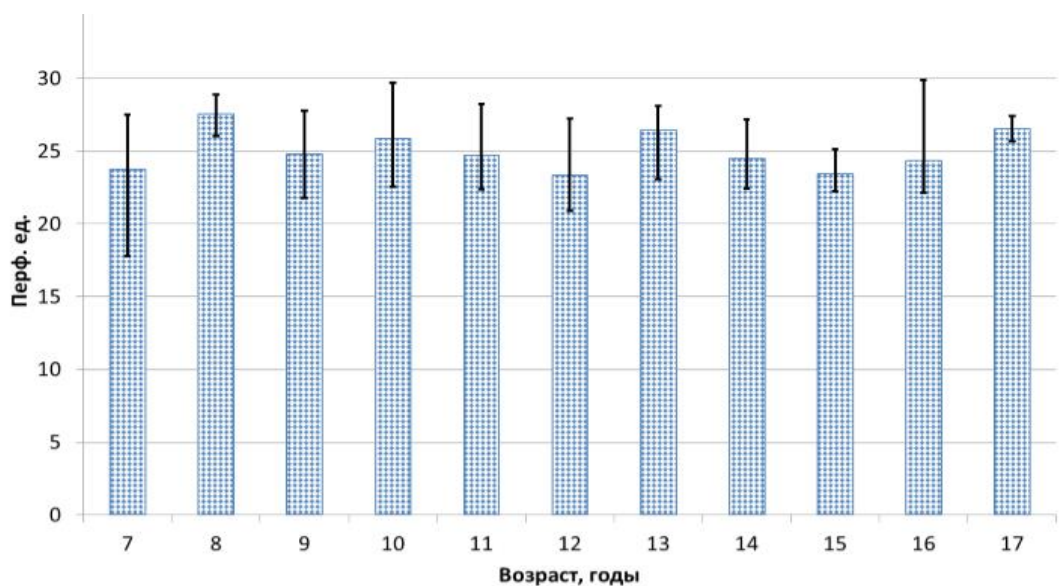


Рисунок 5 – Показатель ПМ у детей от 7 до 17 лет в контрольной группе ($M \pm m$, пф.ед.).

Проведенное исследование показало отсутствие возрастных особенностей периферического кровотока. Учитывая чувствительность метода изучения микроциркуляции, анализ состояния микрогемоциркуляции позволяет использовать эти данные в качестве опорных для выявления расстройств у детей с БА в зависимости от тяжести и периода болезни, что может помочь в выборе терапии и ее мониторинговании.

3.3 Функция внешнего дыхания по данным спирометрии и КБФГ.

При изучении ФВД по данным спирометрии у детей с легкой и среднетяжелой БА наиболее выраженные изменения имели показатели ОФВ1 и ПСВ, отражающие степень обструкции и рестриктивные нарушения дыхания. На фоне терапии через 7-10 дней отмечалось возрастание данных показателей, сопровождаемое положительными аускультативными изменениями и самочувствием пациентов (Таб. № 3).

Таблица 3 – Динамика показателей ФВД у больных легкой и среднетяжелой БА до лечения и через 7-10 дней терапии ($M \pm m$).

Показатели ФВД	Легкая БА (n=73)		p	Среднетяжелая БА(n=37)		нормы
	До лечения	Через 7-10 дней		До лечения	Через 7-10 дней	
ФЖЕЛ,% от должного	76,4±11,4	89,5±13,2	0,145	67,5±11,3	72,4±12,7	>79
ОФВ1,% от должного	77,5±13,4	83,4±12,4	0,180	56,8±12,1	81,0±12,1	>80
ПСВ,% от должного	65,7±12,3	66,0±15,3	0,460	54,7±13,4	68,6±14,4	>70
ОФВ1/ФЖЕЛ,%	70,2±11,0	82,3±10,2	0,454	64,2±12,1	76,1±10,1	>80
МОС25%, % от должного	49,2±17,1	68,2±12,4	0,116	45,1±14,3	70,1±11,2	>73
МОС50%, % от должного	50,5±16,8	75,2±17,5	0,413	47,3±18,8	68,0±21,1	>71
МОС75%, % от должного	63,7±1,3	68,6±14,4	0,320	54,7±13,4	66,0±15,3	>61

Примечание: p- достоверность для внутригрупповых различий, для расчета внутригрупповых различий использовался коэффициент Стьюдента, ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1- объем форсированного выдоха за первую секунду, ПСВ- пиковая скорость выдоха, ОФВ1/ФЖЕЛ- модифицированный индекс Тиффно, МОС 25, МОС 50, МОС 75- мгновенная объемная скорость при 25,50,75 % ФЖЕЛ.

Показатели ФВД по данным КБФГ: имели среднее значение АКРД в диапазоне 0,2-1,2 - ($180 \pm 20,8$ мкДж) при легкой БА, ($210 \pm 23,6$ мкДж) при среднетяжелой БА, 1,2-5 — ($10,8 \pm 1,27$ мкДж) при легкой БА, ($20,4 \pm 1,64$ мкДж) при среднетяжелой БА; > 5 — ($0,20 \pm 0,03$ мкДж) при легкой БА, ($0,31 \pm 0,07$ мкДж) при среднетяжелой БА. Наличие высокочастотных осцилляций характеризует отек, обструкцию

верхних дыхательных путей. Выявленное нарушение проходимости верхних дыхательных путей указывает на наличие аллергического ринита, что не противоречит данным статистики и наблюдается у 87% больных с БА [25]. Наличие среднечастотных осцилляций характеризует изменения на уровне крупных и средних бронхов. Высокочастотные осцилляции отражают бронхиальную обструкцию (Таб. № 4).

Таблица 4 – Акустический компонент работы дыхания по данным компьютерной бронхофонографии ($M \pm m$, мкДж).

Показатели АКРД	Легкая БА (n=73)	Среднетяжелая БА(n=37)
0,2-1,2кГц Низкочастотные	180± 20,8	210± 23,6
1,2-5кГц Среднечастотные	10,8± 1,27	20,4± 1,64
> 5кГц Высокочастотные	0,20± 0,03	0,31± 0,07

3.4 ACQ-5 в оценке контроля астмы.

В ходе исследования был оценен уровень контроля над симптомами астмы и риск обострений в будущем по международному валидизированному опроснику ACQ-5. Все дети с БА (n=110) отвечали на 5 вопросов, каждому ответу присваивалась определенная оценка в баллах от 1 до 6. Оценивалось среднее арифметическое баллов из пяти вопросов. Больные, имеющие средний балл менее 0,75, соответствуют критерию полного контроля над астмой — 17% (n=19); больные со средним баллом 0,75-1,5 имели частичный контроль над заболеванием - 70% (n=70); средний балл более 1,5 свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания -13% (n=14) (Таб. № 5).

Таблица 5 – Опросник ACQ-5: интерпретация полученных результатов.

Результаты оценки по опроснику ACQ-5, балл	Пациенты с легкой и среднетяжелой БА, % (n)	Контроль над астмой
< 0,75	17	Полный контроль
0,75-1,5	70	Частичный контроль
> 1,5	13	Неконтролируемая

n- количество пациентов

3.5 ЛДФ в оценке микроциркуляции у детей с БА.

Обследовано 110 детей с легкой (n=73) и среднетяжелой (n=37) БА в период обострения и последующие 3 месяца наблюдения.

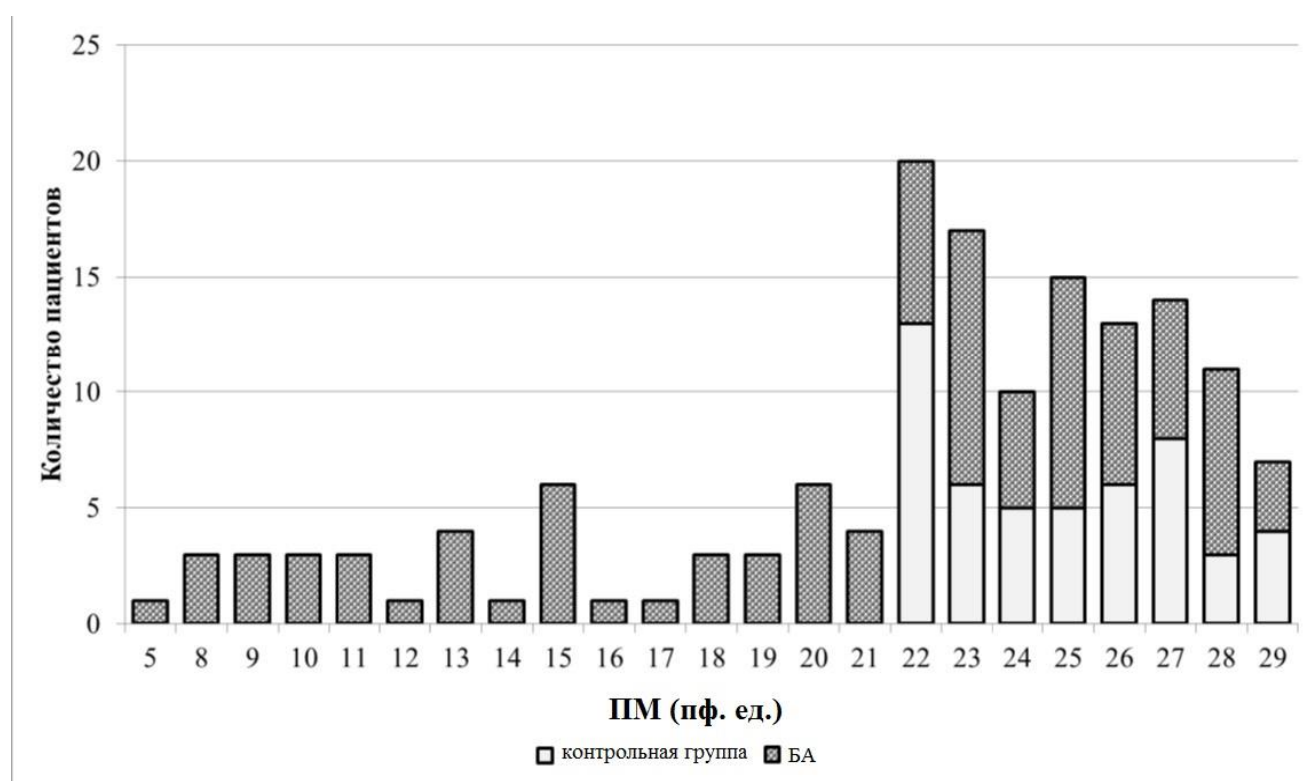


Рисунок 6 – Распределение ПМ и у детей с БА (n=110, контрольная группа n=50) в возрасте от 7 до 17 лет.

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. № 6). Все дети с БА обследованы в период обострения. У детей с БА показатели имели широкий разброс от 5 до 29 пф. ед. (Рис. № 6).

Таблица 6 – Сравнение базальных показателей микроциркуляции у детей с БА и в контрольной группе ($M \pm m$).

Показатель ПМ	Контрольная группа n= 50		БА n= 110		p ₁	p ₂	p ₃
	M	m	M	m			
M, пф.ед	25,3	0,34	21,2	0,61	<0,001*	0,004*	<0,001*
δ пф.ед.	2,6	0,20	2,5	0,13	0,39	0,36	0,18
K _v , %	13,0	1,31	13,1	0,92	0,94	0,78	0,62

*p<0,05 при сравнении легкой и среднетяжелой БА

величина p²-достоверность различий среднего, полученная при помощи дисперсионного анализа между группой контроля и пациентами с БА.

величина p¹-достоверность различия средних рангов между группой контроля и пациентами с БА (критерий Манн-Уитни).

величина p³- достоверность различия функции распределения между группой контроля и пациентами с БА (критерий Колмогорова-Смирнова).

При легкой БА в период обострения показатель средней величины перфузии ПМ в целом не имел статистически значимых отличий от контрольных данных ($23,6 \pm 0,56$ пф.ед и $25,29 \pm 0,34$ пф.ед. соответственно; $p > 0,05$) (Таб. № 7). У детей со среднетяжелой БА изменения были более значительными: ПМ составил $13,7 \pm 0,66$ пф.ед. (при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$). 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.

Временная изменчивость перфузии в обеих подгруппах основной группы и в группе контроля практически не различалась ($2,48 \pm 0,15$ пф.ед при легкой БА, $2,47 \pm 0,28$ пф.ед. при среднетяжелой БА, $2,68 \pm 0,20$ пф.ед. в контрольной группе) (Таб. № 7).

Коэффициент вариации (K_v) исходно был значительно изменен при среднетяжелой БА ($18,5 \pm 1,89, \%$) в сравнении с группой контроля ($13,0 \pm 1,31, \%$) ($p < 0,001$) (Таб. № 7), а также в группе пациентов (33,8%) с легким течением БА при выраженных изменениях ПМ ($17,2 \pm 0,82$, $p < 0,05$).

Снижение показателя перфузии у части пациентов с легкой БА, а также у пациентов со среднетяжелой БА может свидетельствовать о тяжести обострения и отражать выраженные изменения микроциркуляции, характерные для более тяжелого течения БА.

Отсутствие динамики показателя изменчивости перфузии δ , подтверждает возможность системы МЦ модулировать тканевой кровоток у детей с БА в условиях тканевой гипоксии.

Сохранность механизмов модуляции сосудистого просвета подтверждается изменениями K_v , зависящего от степени бронхиальной обструкции и направленного на увеличение перфузии тканей.

Анализ показателей микроциркуляции в подгруппе пациентов с легкой БА в динамике показал, что в среднем ПМ существенно не изменялся и 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. ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Средние показатели микроциркуляции у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой в период обострения (исходно) и через неделю терапии ($M \pm m$).

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

В подгруппе детей со среднетяжелой БА 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 наблюдается

значительный рост показателя микроциркуляции $23,4 \pm 0,90$ пф.ед. ($p < 0,001$) и $24,1 \pm 0,88$ пф.ед. ($p < 0,05$) (Таб. № 7,8).

В группе детей с легкой БА у 33,8% пациентов отмечено снижение исходных значений ПМ ($15,6 \pm 2,7$ пф.ед.), однако уже в течение первой недели отмечен статистически значимый рост ПМ который составил $20,3 \pm 0,4$ пф.ед., и окончательно нормализовался через 1 месяц $23,2 \pm 0,7$ 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.

Отсутствие достоверных статистически значимых изменений уровня перфузии при легкой БА свидетельствует, что незначительная обструкция дыхательных путей не влияет на вышеперечисленный показатель. При среднетяжелой БА показатель среднего значения перфузии незначительно повышался через 1 и 3 месяца наблюдения. Увеличение перфузии отмечено на фоне адекватной базисной терапии в режиме постоянного дозирования.

Таблица 8 – 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, %	$12,0 \pm 0,87$	$12,8 \pm 2,36$	$9,0 \pm 0,44$	$8,84 \pm 0,77$	$13,0 \pm 1,31$

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

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

Показатель модуляции кровотока который исходно практически не различался, как при легкой ($2,48 \pm 0,15$ пф.ед), так и при среднетяжелой БА ($2,47 \pm 0,28$ пф.ед.) в сравнении с группой контроля ($2,68 \pm 0,20$ пф.ед.).

Через неделю терапии был одинаков как при легкой и среднетяжелой БА $2,43 \pm 0,12$ и $2,41 \pm 0,88$ пф.ед. соответственно, и в динамике через 1 и 3 месяца статистически значимо не менялся, что свидетельствует о сохранности механизмов модуляции кровотока как при тканевой гипоксии так и в период ремиссии (Таб. № 7, 8).

При исследовании коэффициента вариации (K_v) через неделю терапии мы видели его некоторое снижение как при легкой БА $8,4 \pm 0,45\%$ ($p < 0,05$), так и при среднетяжелой БА $7,4 \pm 0,64\%$ ($p < 0,05$) с последующим ростом его через месяц лечения, при легкой БА $12 \pm 0,87\%$, при среднетяжелой БА $12,8 \pm 2,36\%$. Это отражает улучшение состояния МЦ на фоне базисной терапии уже в течение месяца. Однако через 3 месяца мы наблюдаем снижение данного показателя при легкой БА до $9,00 \pm 0,44\%$, при среднетяжелой БА до $8,84 \pm 0,77\%$. Снижение показателя K_v через 3 месяца наблюдения может свидетельствовать о существенных изменениях МЦ русла у части детей с БА. 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 K_v возможно связаны с сосудистой дисфункцией [85, 117, 122, 146].

Таким образом выявлены высоко достоверные различия изменения величины средней перфузии у детей с легкой и среднетяжелой БА при обострении заболевания. Отсутствие достоверных статистически значимых изменений уровня перфузии при легкой БА свидетельствуют, что незначительная обструкция

дыхательных путей существенно не влияет на этот показатель. При среднетяжелой БА показатель среднего значения перфузии от исходного повышался через 2 и 3 месяца наблюдения по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Увеличение перфузии отмечено на фоне адекватной длительной терапии иГКС и бронхолитиком длительного действия.

Мы оценивали показатель сатурации (SO_2) смешанной крови (артериолы с оксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином) и общий уровень кровенаполнения сосудистого русла (V_r) в период обострения при легкой и среднетяжелой БА и в динамике. В целом существенных изменений не обнаружено у детей с БА по сравнению с контрольной группой (Таб. № 9,10,11,12). Изучение показателей сатурации (SO_2) и уровня кровенаполнения сосудистого русла (V_r) не выявило достоверных изменений в течение трех месяцев (Таб. № 9,10,11,12).

Таблица 9 – Сатурации (SO_2) у детей с легкой и среднетяжелой БА в обострении и контрольной группе, $M \pm m$ (%).

SO_2	Контрольная группа	Исходно в обострении	
		Легкая БА	Среднетяжелая БА
M	$84,4 \pm 1,00$	$85,5 \pm 0,57$	$83,2 \pm 2,01$
δ	$1,04 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,11$
Kv	$1,35 \pm 0,10$	$1,06 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,07$

Примечание: M- среднее арифметическое показателя сатурации; δ - среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания сатурации от среднеарифметического значения; Kv - коэффициент вариации.

Таблица 10 – Динамика показателя сатурации SO₂, M±m (%)

SO ₂	1 неделя		1 месяц		3 месяца	
	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА
M	84,8±0,46	84,5±0,68	85,1±0,52	84,7±0,80	85,1±0,58	85,3±0,07
δ	1,20±0,09	0,9±0,07	1,05±0,08	1,23±0,16	0,93±0,05	0,99±0,08
Kv	1,40±0,10	1,64±0,15	1,31±0,13	1,54±0,18	0,9±0,06	1,06±0,99

Примечание: M- среднее арифметическое показателя сатурации; δ - среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания сатурации от среднеарифметического значения; Kv - коэффициент вариации.

Таблица 11 – Динамика показателя уровня кровенаполнения сосудистого русла (Vr), M±m (% , от. ед.)

Vr	Контрольная группа	Исходно в обострении		1 неделя		1 месяц		3 месяца	
				Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Легкая БА	Среднетяжелая 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
δ	0,51±0,07	0,43±0,02	0,35±0,03	0,47±0,02	0,60±0,04	0,45±0,02	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

Примечание: M- среднее арифметическое показателя общего уровня кровенаполнения сосудистого русла; δ - среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания общего уровня кровенаполнения сосудистого русла от среднеарифметического значения; Kv - коэффициент вариации. *p<0,05 при сравнении с контрольными данными.

Таблица 12 – Сравнение базальных показателей микроциркуляции у детей с БА и в контрольной группе ($M \pm m$).

	группа	Контрольная группа (n=50)		Легкая и среднетяжелая БА n=(110)		p1	p2	p3
		M	m	M	m			
SO ₂	M (SO ₂),%	83,4	1,0	85,2	0,5	0,06	0,11	0,05*
	δ (SO ₂),%	1,05	0,06	0,98	0,06	0,47	0,07	0,05
	Kv(SO ₂),%	1,35	0,1	1,06	0,05	0,005*	0,01*	0,10*
Vr	M (Vr), от.ед.	9,0	0,2	9,1	0,2	0,67	0,59	0,6
	δ (Vr), от. ед.	0,5	0,07	0,4	0,01	0,08	0,09	0,23
	Kv(Vr),%	4,6	0,2	4,7	0,24	0,80	0,55	0,62

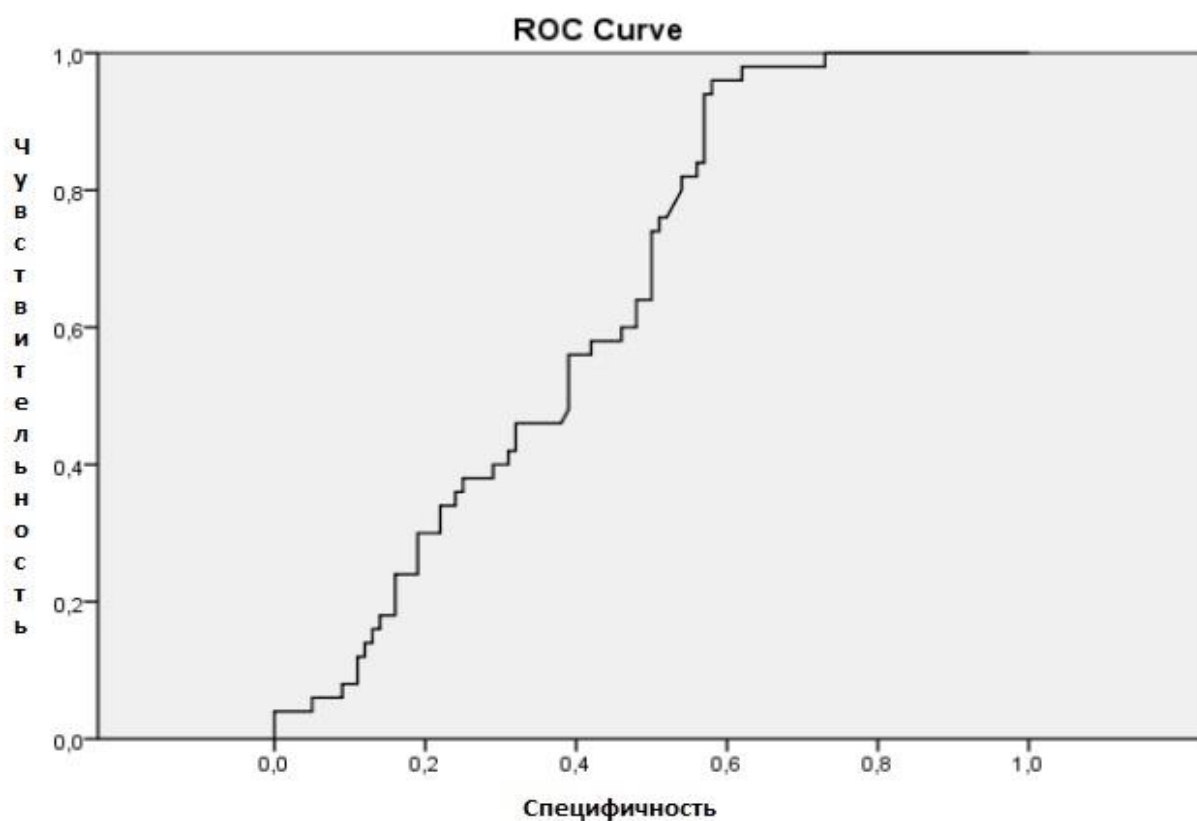
* $p < 0,05$ при сравнении легкой и среднетяжелой БА

величина $p_{\square}$ -достоверность различий среднего, полученная при помощи дисперсионного анализа между группой контроля и пациентами с БА.

величина $p_{\square}$ -достоверность различия средних рангов между группой контроля и пациентами с БА (критерий Манн-Уитни).

величина $p_{\square}$ - достоверность различия функции распределения между группой контроля и пациентами с БА (критерий Колмогорова-Смирнова).

Была проведена оценка чувствительности и специфичности показателя



перфузии ПМ. Определено, что ПМ является не специфическим параметром, так как имеется значительная доля детей с обычным уровнем перфузии. Площадь под ROC-кривой составила 63,3% (Рис. № 6). Данный показатель умеренно чувствителен, что позволяет использовать его в качестве дополнительного в оценке тяжести БА. Анализ показал, что прогнозировать наличие патологии только по величине перфузии не представляется возможным, так как имеется большая доля и больных легкой и среднетяжелой БА с обычным уровнем перфузии.

Рисунок 7 – Чувствительность и специфичность ПМ по данным ROC-анализа.

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

При изучении ФВД по данным спирометрии в период обострения БА в группе детей с легкой БА ОФВ1 более 80% от должноствующий 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 течение 2-3 недель после обострения. ФЖЕЛ при легкой БА составляла $76,4 \pm 11,4\%$ от должноствующей нормы, при среднетяжелой $67,5 \pm 11,3\%$. Из 74 пациентов с обострением легкой и среднетяжелой БА у 60 (80,4%) в течение 3 месяцев обострения не повторялись, терапия была адекватной. У 10 (13,6%) имели обострения через месяц и 4 (6,0%) в течение 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 (Таб. № 13).

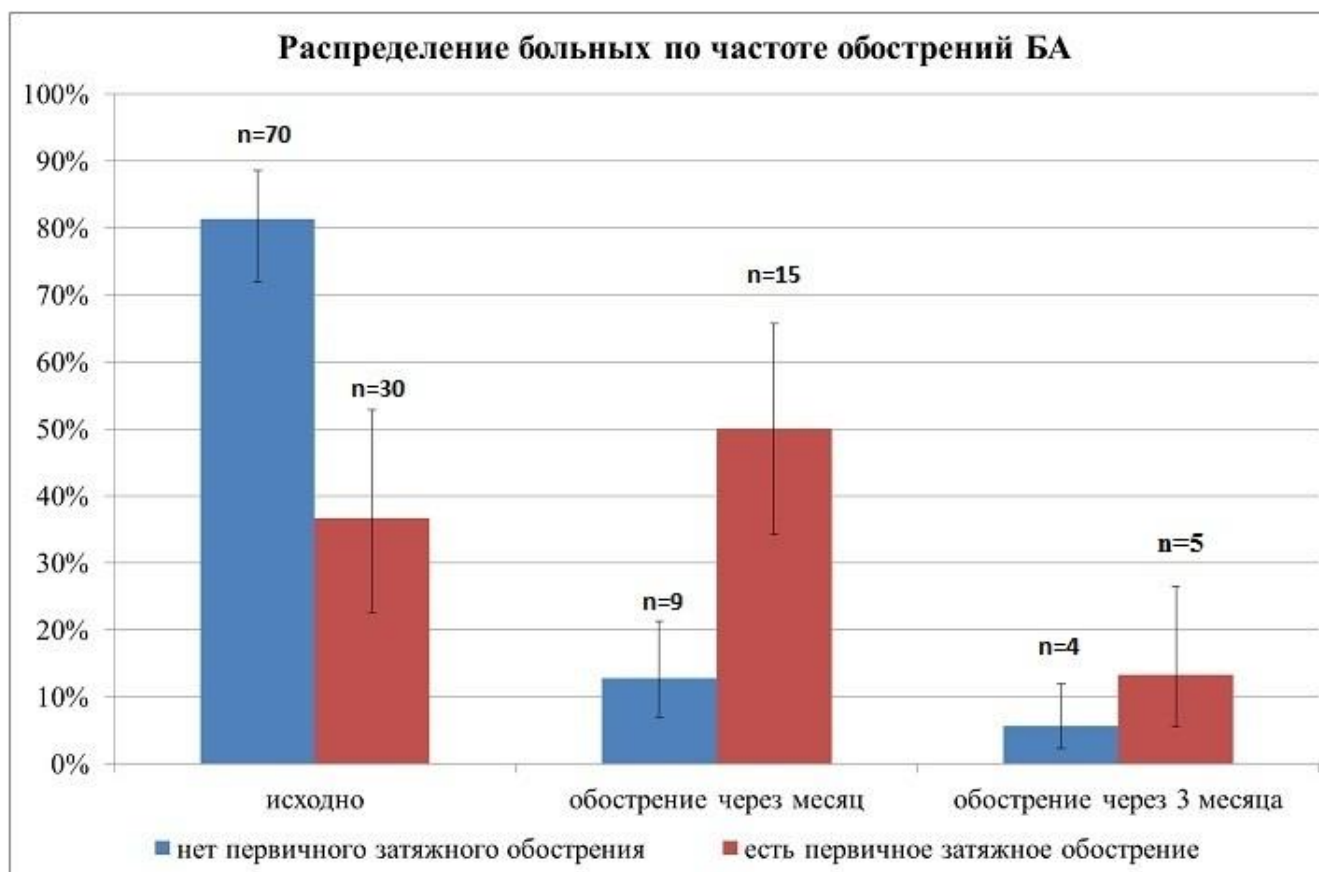
У 36 пациентов имеющих исходно затяжное обострение БА показатель ПМ составил $14,3 \pm 1,26$ пф.ед. и оставался без динамики в течение недели. У 74 пациентов с не затяжным обострением показатель ПМ составил $17,8 \pm 2,1$ пф.ед.,

и опережал восстановление в течение недели ,отмечен рост до $20,1 \pm 1,37$ пф.ед., у пациентов с затяжным обострением.

Таблица 13 – Динамика обострений БА у детей в течение трех месяцев с затяжным (более недели) и не затяжным течением, %.

Повторное обострение БА	Обострение БА < недели (n=74)	Обострение БА > недели (n=36)
Отсутствовало в течение 3-х месяцев	80,4% (n=60)	36,7% (n=13)
Отсутствовало через 1месяц	13,6% (n=10)	50% (n=18)
Отсутствовало через 3месяца	6% (n=4)	13,3% (n=5)

Таким образом 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 больных без первичного затяжного обострения (Рис. № 8).



$p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

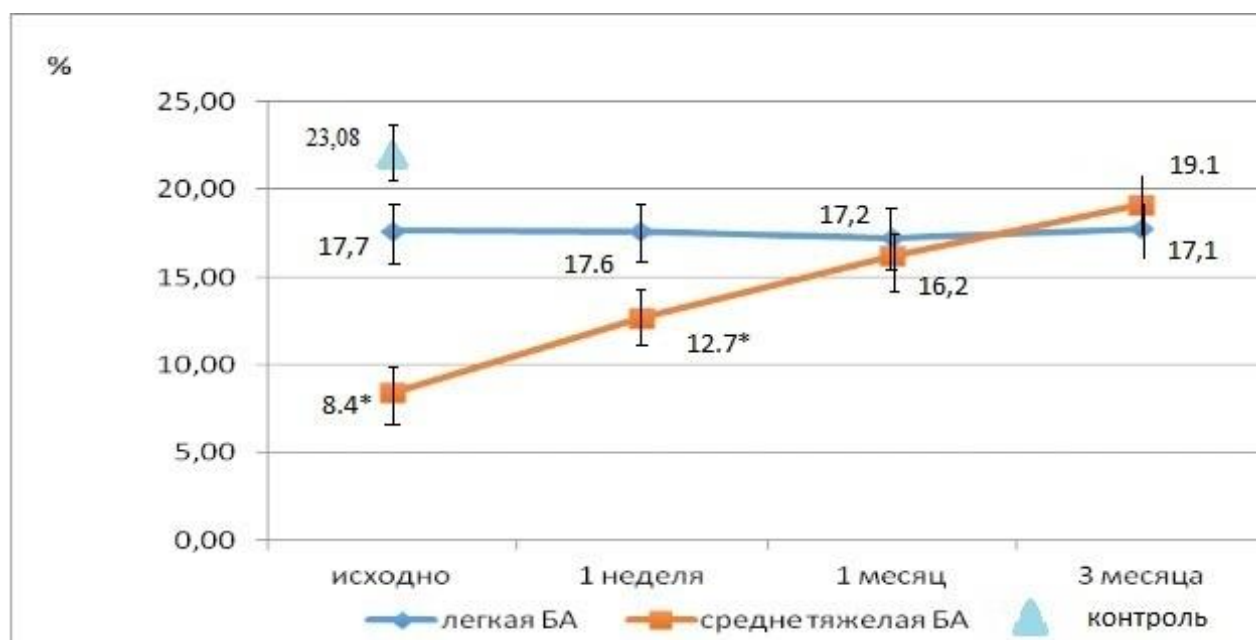
Рисунок 8 – Распределение больных по частоте обострений бронхиальной астмы, в зависимости от исходной длительности обострения (%).

При затяжном обострении БА снижение показателя среднего значения перфузии ПМ и слабая тенденция его к повышению предрасполагает к обострениям через 1 и 3 месяца наблюдения.

3.6. Характеристика факторов контроля микроциркуляции

На втором этапе анализа ЛДФ-граммы мы оценивали влияние активных факторов контроля микроциркуляции (нейрогенный, миогенный) и пассивных (дыхательный и сердечный). В микроциркуляторном русле кровотока подвержен колебаниям которые контролируются активными и пассивными механизмами[78]. Анализ амплитудно-частотного спектра позволяет оценить вклад каждого звена контроля микроциркуляторного русла. Гладко-мышечный аппарат сосудистой стенки (активный фактор) за счет расслабления и сокращения модулирует объем крови, с участием пассивных факторов (дыхательный, сердечный), формируя оптимальную гемодинамику для транскапиллярного обмена. Уменьшение амплитуды характеризует повышение сопротивления и снижение нутритивного кровотока [48].

Анализ факторов контроля МЦ в динамике заболевания показал, 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 ($23,0 \pm 1,2\%$) преимущественно при среднетяжелой БА. В то время при легкой БА миогенный компонент изменяется незначительно ($17,7 \pm 1,8\%$) (Рис. №, 9 Таб. № 14).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рисунок 9 – Динамика амплитуды колебаний миогенного компонента микроциркуляторного русла при обострении легкой и среднетяжелой БА, (%).

Таблица 14 – Амплитудно-частотный показатель миогенного компонента перфузии в течение 3 месяцев наблюдения, ($M \pm m, \%$).

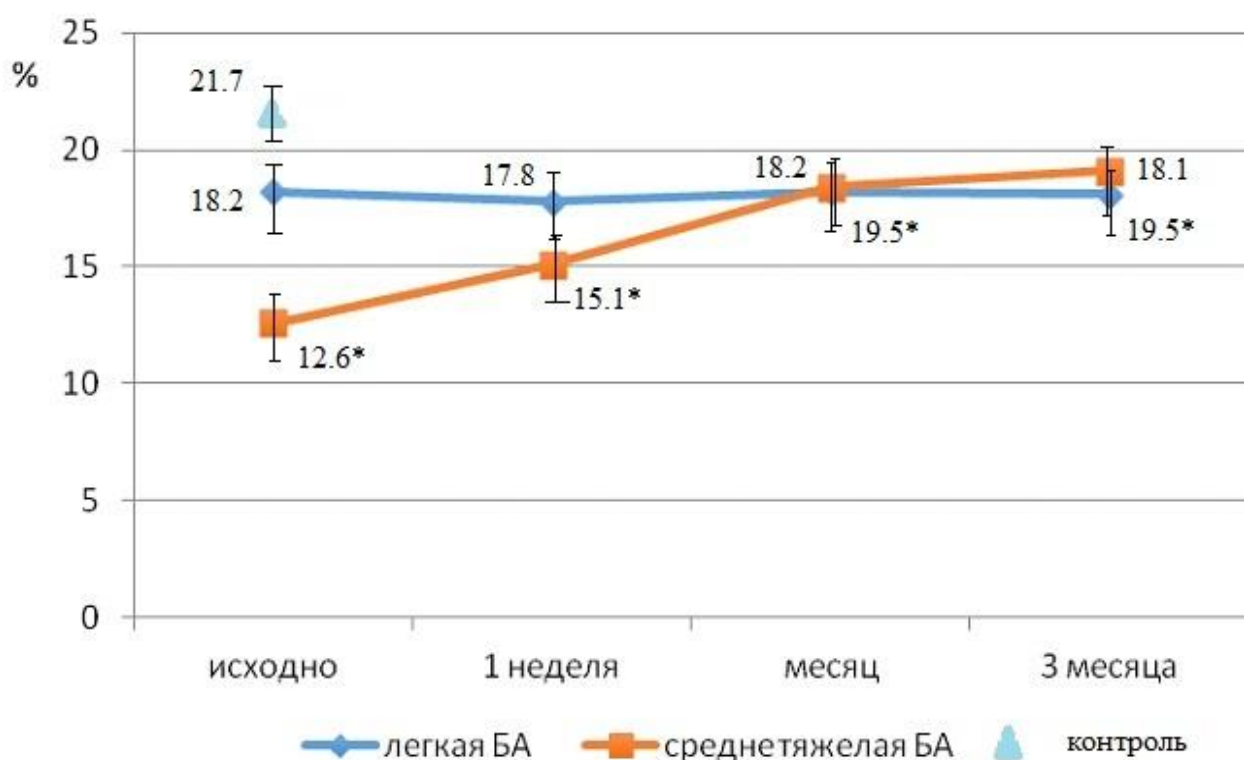
	Контрольная группа	Легкая БА	Среднетяжелая БА
Исходно	23,08±1,2	17,7±1,8	8,4±1,3*
7-10 дней		17,6±1,1	12,7±0,93**
1 месяц		17,2±1,6	16,2±0,76**
3 месяца		17,1±2,1	19,1±2,3

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

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

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 также снижен, но недостоверно, миогенный компонент контроля перфузии,

особенно у некоторых детей до $15,48 \pm 0,76\%$. Эти данные подтверждают необходимость пролонгированного не менее трех месяцев лечения препаратами противовоспалительного действия, при средней тяжести в комбинации с бронхолитиками длительного действия. Через неделю терапии и в последующие месяцы наблюдения отмечалось значительное повышение амплитуд указывающее на увеличение притока крови в микроциркуляторное русло (Таб. № 14).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рисунок 10 – Динамика амплитуды колебаний нейрогенного компонента микроциркуляторного русла при обострении легкой и среднетяжелой БА (%).

Таблица 15 – Амплитудно-частотный показатель нейрогенного компонента перфузии в течение 3 месяцев ($M \pm m$, %).

	Контрольная группа	Легкая БА	Среднетяжелая БА
Исходно	21,7±1,3	18,2±0,93	12,6±1,2*
7-10 дней		17,8±1,4	15,1±0,97**
1 месяц		18,2±1,7	19,5±0,82
3 месяца		18,1±2,1	19,5±1,2

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

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

Нейрогенные колебания отражают периферическое сопротивление артериол (вход микроциркуляторного русла). Наблюдаемое в ходе исследования увеличение амплитуды нейрогенных колебаний указывает на снижение сопротивления артериол и усиление кровотока и улучшение состояния на фоне терапии. В обострении амплитуда нейрогенных колебаний была снижена (до $12,6 \pm 1,2$ %) при среднетяжелой астме, через месяц и через 3 месяца возрастала до ($19,5 \pm 1,2\%$), при сравнении с показателем в группе здоровых детей ($21,7 \pm 1,3\%$) ($p < 0,05$). При легкой БА ($18,2 \pm 0,93\%$) отмечалось незначительное снижение нейрогенного фактора контроля по сравнению с группой сравнения ($21,7 \pm 1,3\%$) на протяжении всего периода наблюдения. При среднетяжелой БА ($12,6 \pm 1,2\%$) этот показатель в период обострения был значительно ниже, однако на фоне терапии и быстро повышался (Рис. № 10, Таб. № 15). Снижение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о вазоконстрикции, что наблюдалось преимущественно при обострении среднетяжелой БА, умеренно при легкой БА. Через неделю терапии и в последующие месяцы наблюдения отмечалось значительное повышение нейрогенного фактора контроля при среднетяжелой БА.

Пассивные факторы (пульсовая волна и действие «дыхательного насоса») вызывают колебания кровотока вне системы микроциркуляции. Сердечные колебания модулируют кровоток со стороны артерий в зависимости от

состояния тонуса резистивных сосудов. Дыхательные волны связаны с веноулярным звеном и указывают на проявление застойных явлений в микроциркуляторном русле.

Влияние пассивных факторов (дыхательного, сердечного) в сравнении с группой контроля было несущественным и статистически не достоверным. Все же можно отметить тенденцию к увеличению дыхательного компонента при среднетяжелой БА (Рис. № 11,12). Сердечный компонент имел широкий разброс показателей, что обусловлено наличием тахикардии при среднетяжелой БА (Рис. № 11,12).

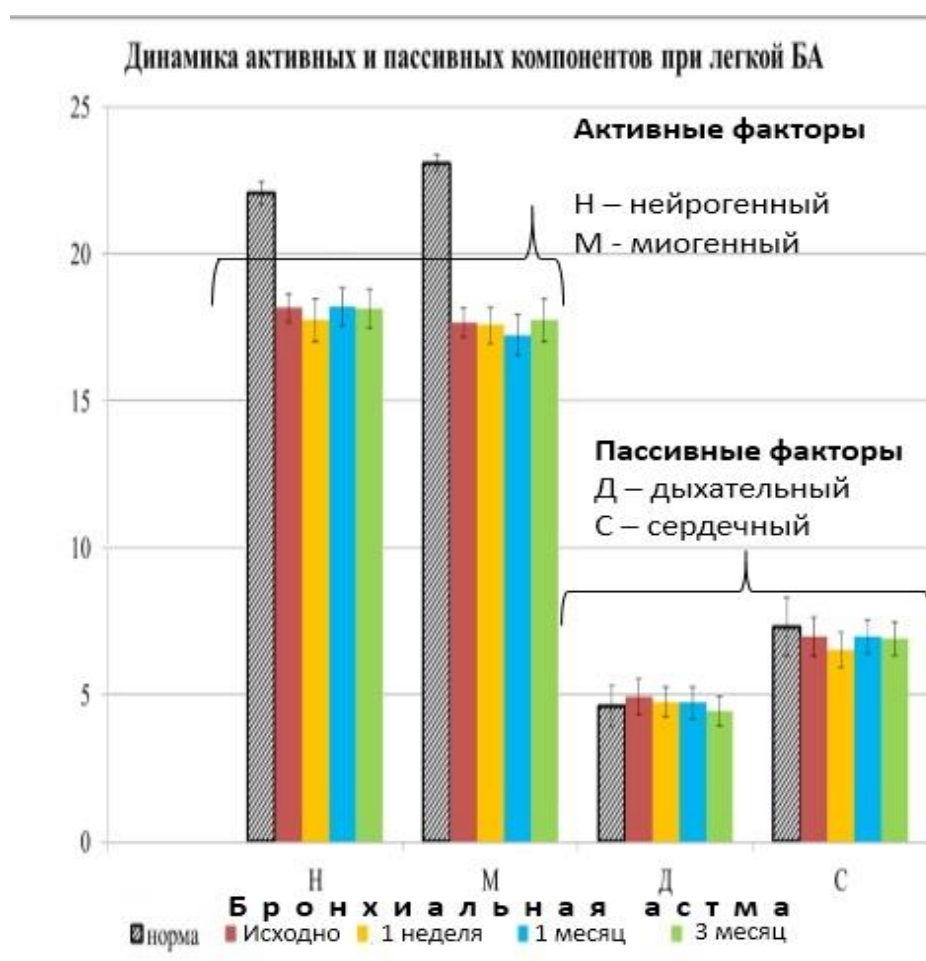


Рисунок 11 – Динамика активных (нейрогенный, миогенный) и пассивных (дыхательный, сердечный) факторов контроля при легкой БА, (%).

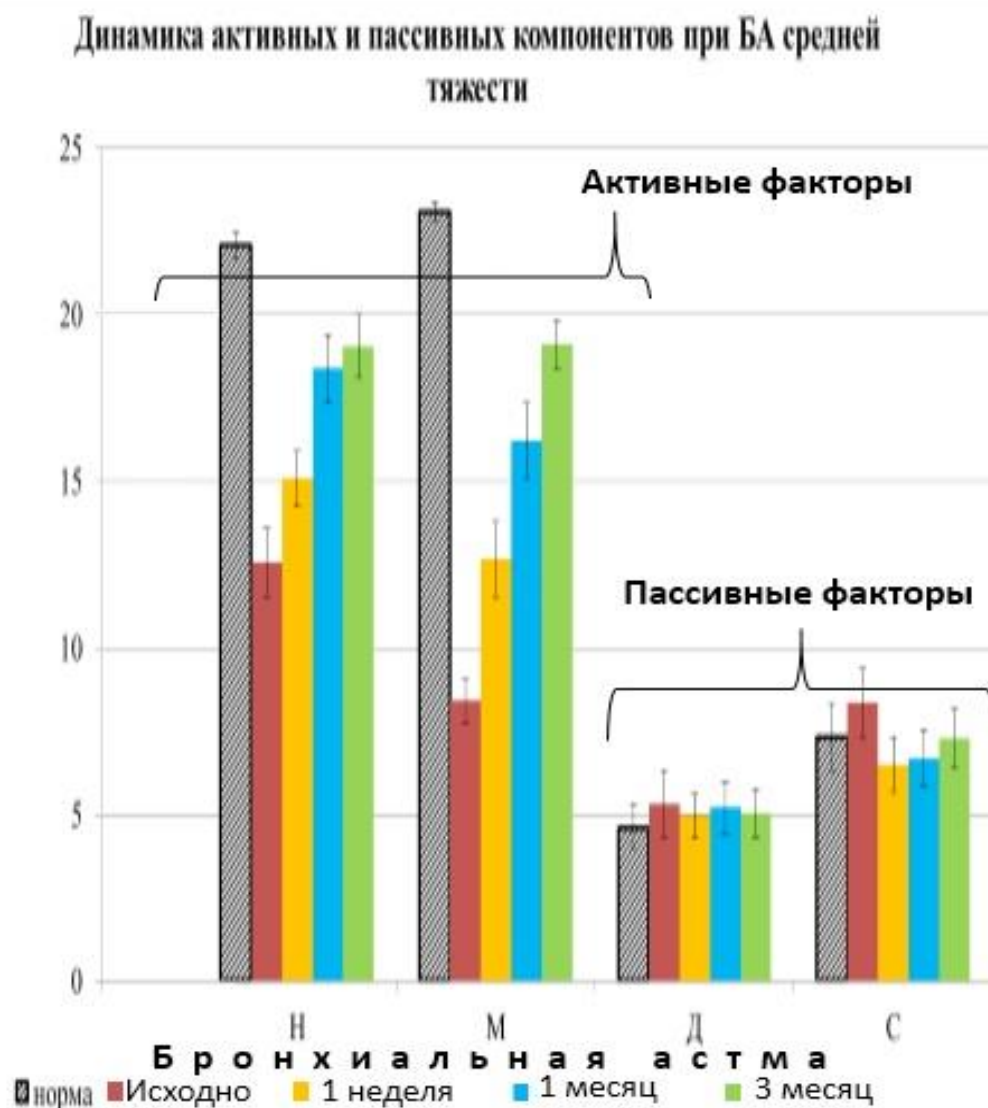


Рисунок 12 – Динамика активных (нейрогенный, миогенный) и пассивных (дыхательный, сердечный) факторов контроля при среднетяжелой БА, (%).

3.7. Взаимосвязь изменений микроциркуляции с показателями ФВД, КБФГ, и результатами валидизированного опросника.

В ходе исследования были оценены корреляционные связи между показателем перфузии ПМ, данными спирометрии ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ ФЖЕЛ, пробой с бронхолитиком и параметрами КБФГ АКРД в низкочастотном (0,2-1,2 кГц), среднечастотном (> 1,2-5 кГц), и высокочастотном (>5 кГц) спектре, а также контролем БА по данным валидизированного опросника ACQ-5 (хороший

контроль < 0,75, частичный контроль 0,75-1,5, неконтролируемая > 1,5) и степенью тяжести.

Таблица 16 – Корреляционные связи ПМ при обострении БА с показателями ФВД (спирометрия, КБФГ), АСQ-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

В ходе исследования была обнаружена сильная достоверная корреляция между показателем ПМ и тяжестью БА 0,841 ($p<0,001$), умеренная с ОФВ1 0.557 ($p<0,001$), слабая отрицательная связь с бронхолитическим тестом - 0,002 ($p=0,002$) и отсутствовала с ин. Тиффно - 0,042 ($p=0,675$) (Таб. №16).

Из рис. №13 следует, что у больных со среднетяжелой и легкой БА выявлены существенные корреляционные связи между тяжестью заболевания и параметрами ОФВ1. У больных со среднетяжелой БА величина среднего значения микроциркуляции М ПМ коррелировала с ОФВ1 ($p<0,001$).

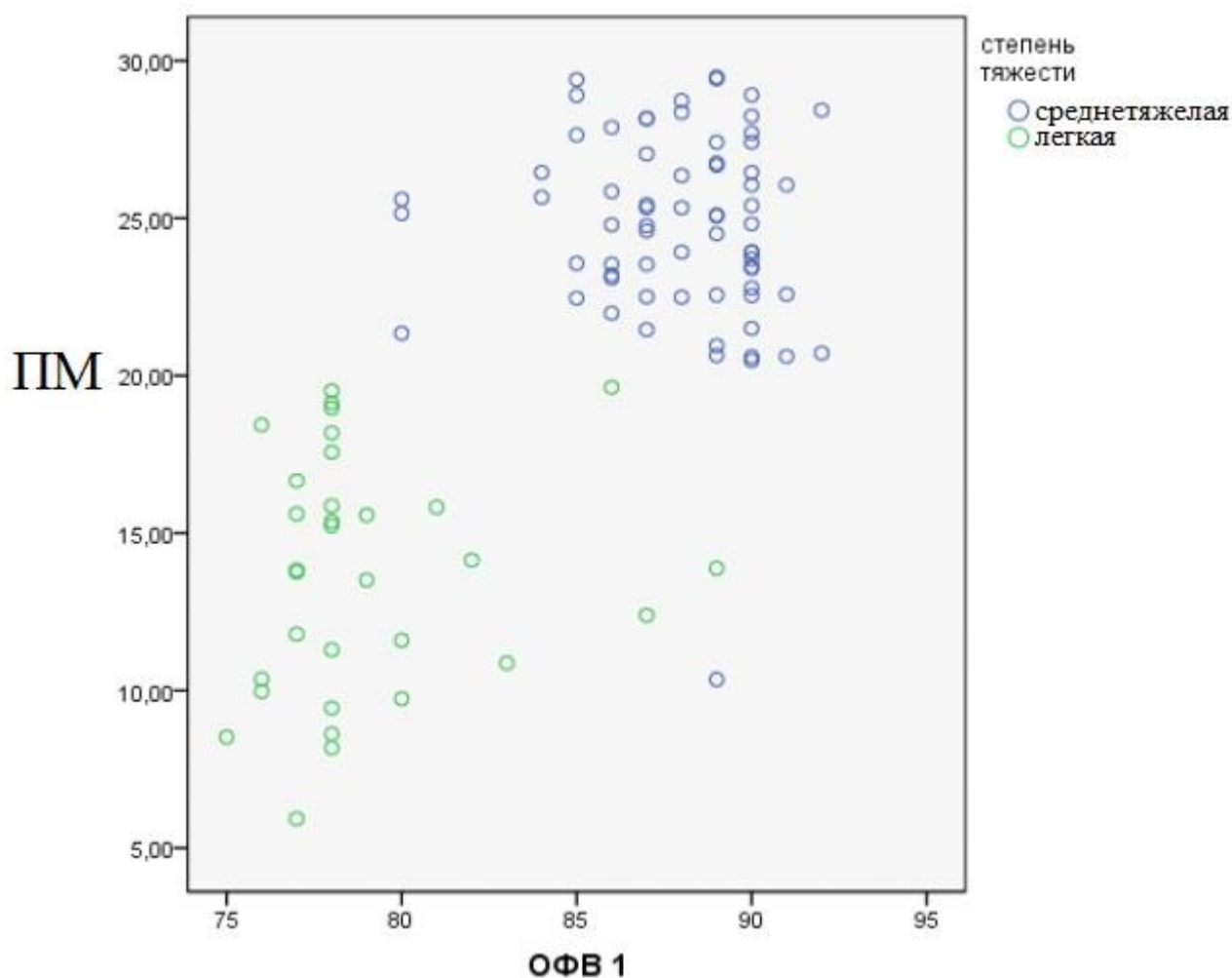


Рисунок 13 – Распределение величины ПМ (в пф.ед.) и ОФВ1 (в %) у детей в зависимости от тяжести БА.

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; $p = 0,015$) (Рис. № 14,15).

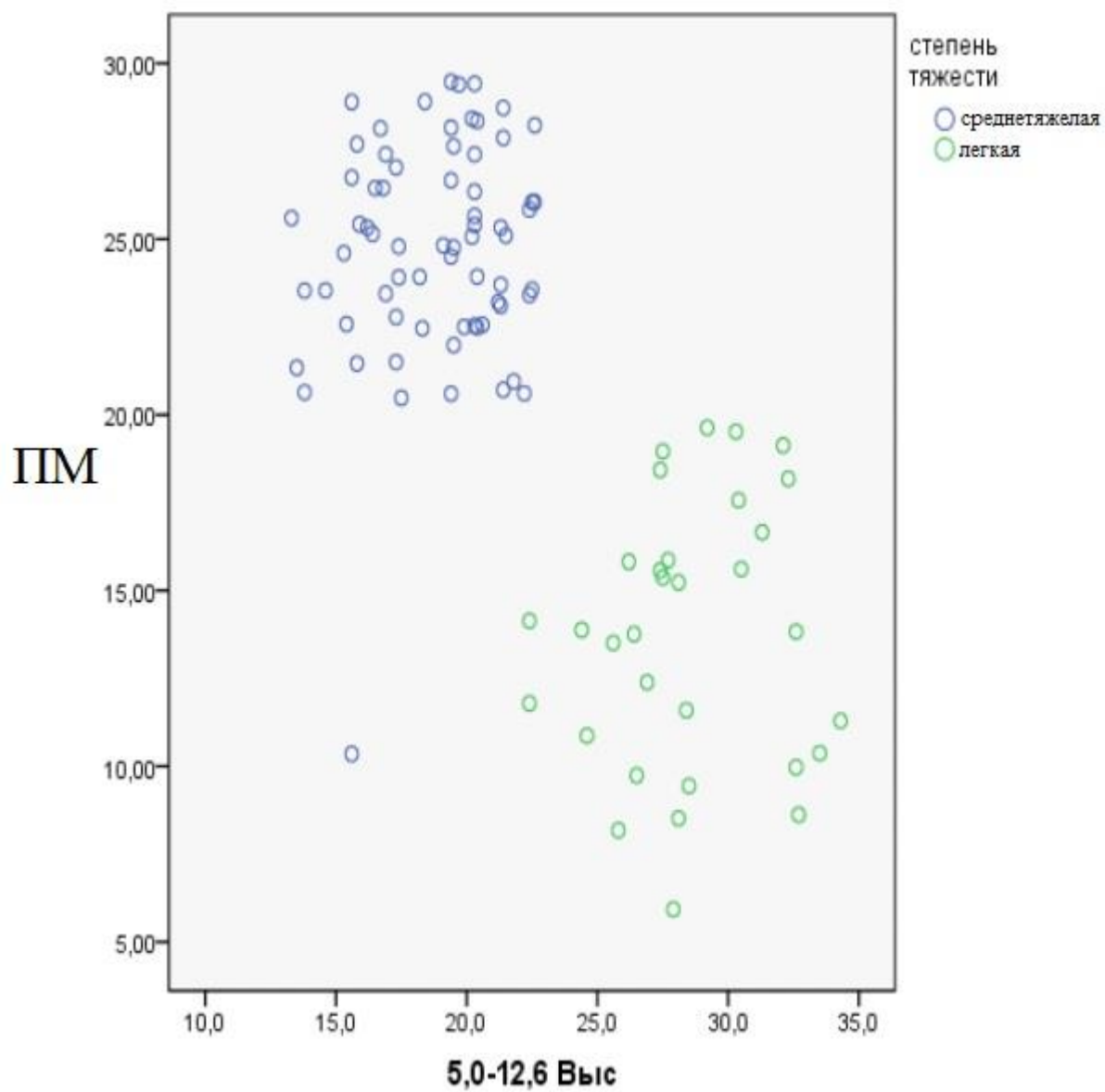


Рисунок 14 – Распределение величины ПМ (в пф. ед.) и высокочастотного диапазона АКРД (в Гц), в зависимости от тяжести БА.

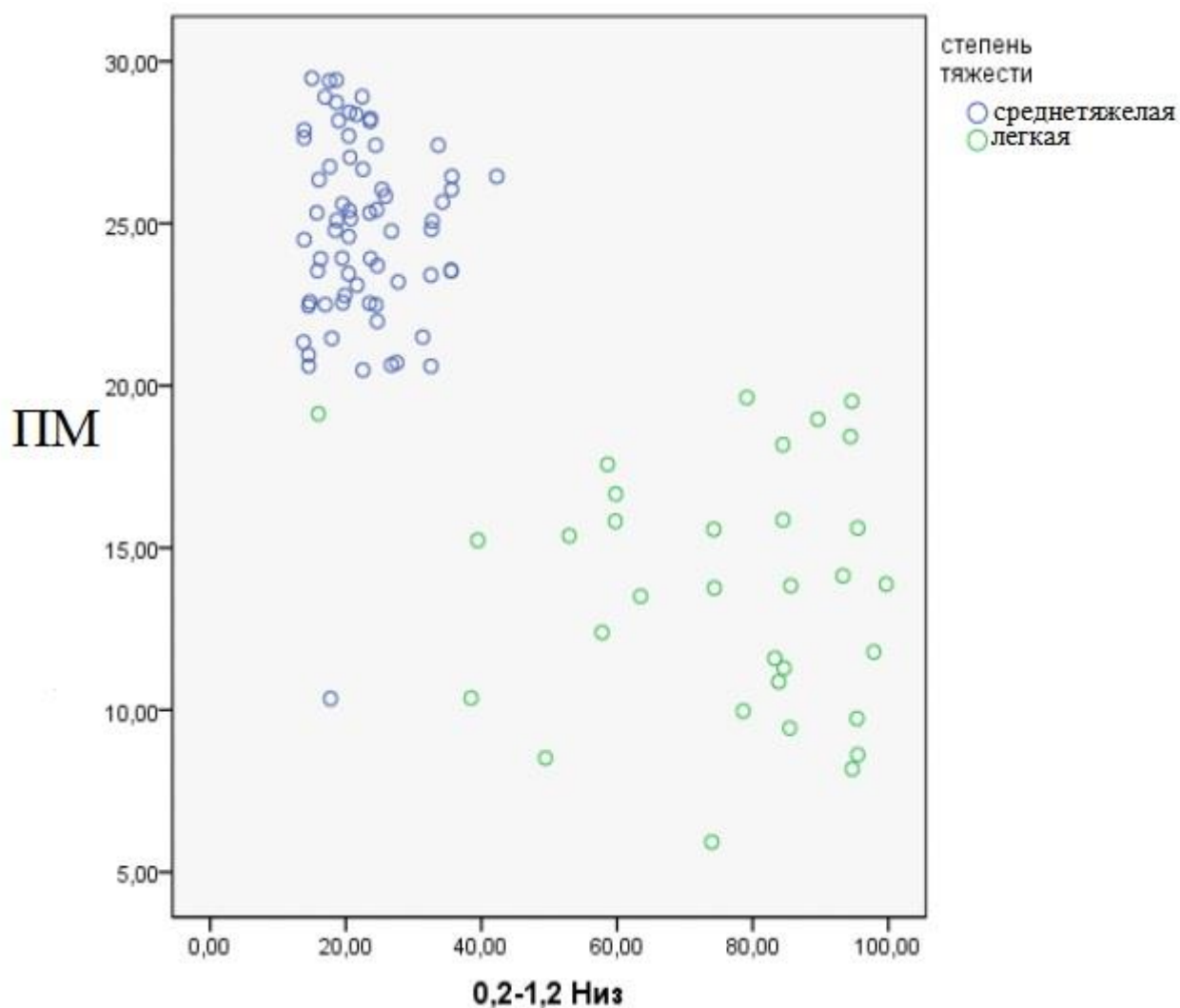


Рисунок 15 – Распределение величины ПМ (в пф. ед.) и низкочастотного диапазона АКРД (в Гц), в зависимости от тяжести БА.

У больных среднетяжелой БА нарушение МЦ коррелирует с показателями в низкочастотном и высокочастотном диапазоне, что отражает зависимость от выраженности обструкции верхних и нижних дыхательных путей.

Исходно все пациенты были в обострении БА и по данным валидизированного опросника ACQ-5 диагностирована частично контролируемая и неконтролируемая БА (у 83 из 110 больных БА результат ACQ-5 > 0,75 баллов). Обнаружена сильная отрицательная зависимость между показателем среднего значения перфузии ПМ и балльной оценкой симптомов контроля БА согласно валидизированному опроснику ACQ-5 ($p < 0,001$). При плохом контроле заболевания у пациентов с легкой и

среднетяжелой БА ПМ был низким и составил $13,7 \pm 3,8$ 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 течение 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 $12,39 \pm 1,04$ пф. ед. ($p < 0,001$), у 6 пациентов неконтролируемая БА ($>1,5$) с ПМ $8,44 \pm 0,57$ пф.ед. ($p < 0,001$). Через 1 месяц наблюдения контроль заболевания достигнут у всех больных.

3.8 Клинические примеры

ПРИМЕР №1.

Пациент Е., 13 лет

Anamnesis vitae: девочка от 2 беременности, 2 срочных родов. Масса тела при рождении 3450, длина тела 52 см. Закричала сразу. На грудном вскармливании до года. В развитии от сверстников не отставала. С введением первого прикорма проявление пищевой аллергии. В возрасте одного года — проявление атопического дерматита. Привита по возрасту, согласно календарю. Из перенесенных инфекций- частые ОРВИ, ветряная оспа.

Семейный анамнез: у матери аллергическая реакция (цитрусовые). У отца-поллиноз. У бабушки по линии отца-бронхиальная астма.

Аллергоанамнез: пищевая аллергия на цитрусовые, морепродукты, орехи, морковь. Атопический дерматит ограниченный (кисти рук). Медикаментозной аллергии не отмечено. С 6 лет появились симптомы сезонного аллергического ринита в весеннее время. С 8 лет присоединился сезонный аллергический конъюнктивит. Бытовые условия удовлетворительные.

Anamnesis morbi: с 9 лет появилось затрудненное дыхание длившееся в течение месяца с проявлением аллергического риноконъюнктивита, на фоне ОРВИ эпизоды затрудненного дыхания, свистящие дистанционные хрипы. Купировались

ингаляциями беродуала 05-1 мл. В 10 лет впервые госпитализирована с диагнозом БА. Получала монтелукаст 10 мг/сут. курсами по 2-3 месяца в течение двух лет. Кожные пробы: шерсть кошки (++), сорные травы (++), береза (++), ольха (++), тест-контроль отрицательно. Проведено 2 курса АСИТ. В течение последнего года приступы затрудненного дыхания возникают 4-5 раз в месяц, купировались ингаляциями беродуала 1мл через небулайзер. С начала года состояние ухудшилось: кашель, одышка, затрудненное дыхание, слезотечение кожный зуд.

Status praesens: при осмотре общее состояние удовлетворительное. Периодически сухое подкашливание. В покое одышки нет. Масса тела 53кг, рост 167 см. Кожа бледная. Зев не гиперемирован. Миндалины увеличены в объеме рыхлые. Лимфатические узлы не увеличены. Язык чистый. Конъюнктивы слегка гиперемированны. ЧД 20 в мин. АД 110/55 мм рт ст, ЧСС 64 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно, сухие хрипы в умеренном количестве с обеих сторон. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, легкое течение, обострение. Аллергический ринит, круглогодичный, средней тяжести, обострение. Проводимая терапия: ингаляции будесонид 2 мг/сут через небулайзер, монтелукаст 10мг, мометазон 100мкг/сут в нос. За время наблюдения состояние ребенка с положительной динамикой: кашля нет, приступов затруднительного дыхания не было. Аускультативно хрипы не выслушивались, положительная динамика по спирограмме, бронхолитики были отменены. Девочка выписана с рекомендациями, в качестве базисной терапии назначен монтелукаст 10 мг/сут.

1. Общий анализ крови:

Эр.х10 ^Х 12/л	Нв г\л	Тром.х10 [□] /л	Лейк.х10 [□] /л	Эоз. %	Баз. %	Пя %	Ся %	Лимф. %	Мон. %	СОЭмм\ч
5,41	126	223	6,7	15	-	1	31	46	10	3

2. Общий IgE: более 550 МЕ/мл (норма до 100)
3. Специфический IgE : высокий (++) уровень к эпидермису и шерсти кошки, собаки, очень высокий (+++++) уровень к березе ольхе, апельсину, отрицательно к домашней пыли, тараканам, еже, тимopheевке, полыни, амброзии, одуванчику, треске, креветкам, белку и желтку куриного яйца, молоку, лесному ореху, арахису, сое, моркови, клубнике, томатам, пшеничной муке.
4. Спирометрия:

Показатели, %	Обострение БА	Обострение БА после сальбутамола	Через 7-10 дней	Через 7-10 дней после сальбутамола
ФЖЕЛ	96	106	111	113
ОФВ1	79	90	107	115
ПСВ	66	74	88	93
ОФВ1/ФЖЕЛ	68	71	82	87
МОС 25	57	71	98	115
МОС50	47	54	70	90
МОС75	44	49	64	82
Заключение	Легкая обструкция		Нормальная спирометрия	

5. КБФГ: АКРД в диапазоне 0,2-1,2кГц- 165,6мкДж, АКРД в диапазоне > 1,2-5 кГц-12,4мкДж, АКРД в диапазоне >5-12,6 кГц- 0,31мкДж.

Заключение: выявлено изменение АКРД в низкочастотном и среднечастотном диапазоне вызванное скоплением мокроты, отеком, бронхоконстрикцией. Затруднение проходимости верхних дыхательных путей (острый или аллергический ринит?)

6. Рентгенография органов грудной клетки: умеренная гипервентиляция.
7. Консультация ЛОР-врача: аллергический ринит, круглогодичный.
8. АСQ-5 тест: 1,3. Частично контролируемая БА.
9. ЛДФ-грамма:

Показатели		Обострение БА	Через 7-10 дней	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ПМ	М,пф.ед.	18,18	19,12	23,22	25,11
	δ ,пф.ед	2,42	2,52	2,56	2,53
	Kv,%	9,9	11,83	11,01	12,57
SO2	M,%	84,57	84,67	84,16	83,23
	δ ,%	1,00	0,93	0,97	1,06
	Kv,%	1,23	1,29	1,55	1,35
Vr	M,%	8,66	8,86	8,71	9,67
	δ ,%	0,41	0,47	0,47	0,48
	Kv,%	4,23	4,31	4,55	4,25
A/3 δ (H)		16,36	17,36	18,36	22,08
A/3 δ (M)		17,26	18,29	21,03	23,08
A/3 δ (D)		8,76	5,16	3,51	4,51
A/3 δ (C)		4,33	4,28	4,95	4,22
Заключение		Снижение перфузии. Модуляция сохранена. Снижены нейрогенные и моногенные факторы контроля МЦ.	Перфузия снижена. Модуляция кровотока увеличилась. Снижены нейрогенные и моногенные факторы контроля МЦ.	Показатель перфузии увеличивается от исходного значения.	Нормальные показатели микроциркуляции.

При обследовании через месяц: жалоб не предъявляет. Приступов затрудненного дыхания, одышки, эпизодов дистанционных свистов не отмечено. Самочувствие хорошее. В легких дыхание с жестким оттенком, проводится равномерно, хрипов нет. Получала монтелукаст 10 мг/сут.

При обследовании через три месяца: жалоб не предъявляет. Приступов затрудненного дыхания, одышки, эпизодов дистанционных свистов не отмечено.

Самочувствие хорошее. В легких дыхание с жестким оттенком, проводится равномерно, хрипов нет. Получает монтелукаст 10 мг/сут.

Таким образом, на основании данных анамнеза, физикального, лабораторных и инструментальных исследований при поступлении у пациента легкая БА в стадии обострения. На ЛДФ-грамме при обострении отмечено снижение уровня перфузии, показатели модуляции кровотока не изменены. В течение недели показатель перфузии оставался сниженным, динамика физикальных данных была незначительна, и к терапии были добавлены иГКС. В динамике увеличение показателя модуляции кровотока, что свидетельствует о включении механизмов контроля. Через месяц показатель средней перфузии у пациента приблизился к значению из контрольной группы. Через три месяца наблюдения отмечено улучшение состояния микроциркуляции, показатель перфузии не отличался от значений детей из контрольной группы. Сохраняющееся обострение БА более одной недели, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, требует пересмотра тяжести заболевания и/или назначения пролонгированной противовоспалительной терапии в комбинации с бронхолитическими препаратами.

Пример №2.

Пациент А., 12 лет

Anamnesis vitae: мальчик от 1 беременности, 1 родов. Масса тела при рождении 3700, длина 53 см. На грудном вскармливании до 6 месяцев. В развитии от сверстников не отставал. С шести месяцев-атопический дерматит. Привит по возрасту, по календарю. Из перенесенных инфекции: сальмонеллёз. С 6 лет аллергический ринит. С 10 лет бронхиальная астма, легкое течение.

Семейный анамнез: у отца бронхиальная астма.

Аллергоанамнез: пищевая аллергия (шоколад). Обострение аллергического ринита на кошку. Бытовые условия: удовлетворительные. Соблюдает гипоаллергенный режим.

Anamnesis morbi: с трех лет рецидивирующие бронхиты на фоне ОРВИ 2-3 раза в год. С 6 лет аллергический ринит. С 9 лет появились ежемесячные эпизоды затрудненного дыхания, ингаляции с будесонид 500 мкг/сут мл и фенотерол гидробромид 100 мкг /сут ипратропия бромида моногидрат 41 мкг/сут с положительным эффектом. При аллергообследовании (специфический IgE): очень высокий к эпидермису кошки (++++), средний к перхоти собаки и домашней пыли (+++).

Диагноз при поступлении: бронхиальная астма легкой тяжести. Получал бекламетазон 50 мкг/сут, монтелукаст 10мг/сут, принимал не регулярно. Последнее обострение в течение недели- приступообразный кашель в утренние часы, одышка после физической нагрузки. Поступил в отделение для купирования обострения.

Status praesens: при осмотре общее состояние удовлетворительное. Кожа бледная, сухая. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены, рыхлые. Кашель сухой, приступообразный. Одышки нет. При аускультации дыхание жесткое, сухие хрипы в умеренном количестве с обеих сторон. Носовое дыхание затруднено, отделяемого нет. ЧД 22 в минуту. ЧСС 92 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. Шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, обострение. Аллергический ринит, круглогодичное течение.

Проводимая терапия : ингаляция фенотерола 1,5мг и , будесонида 1 мг через небулайзер, сальметерол+флутиказон 25/250мкг/сут, монтелукаст 10 мг/сут. За время наблюдения динамика положительная: аускультативно хрипы не выслушиваются, кашель редкий сухой. Положительная динамика по данным спирометрии. Выписан с рекомендациями базисной терапии.

Рекомендована базисная терапия сальметерол+флутиказон 50/250 мкг/сут, монтелукаст 10 мг/сут.

1. Общий анализ крови:

Эр.х10 ¹² /л	Нв г\л	Тром.х10 ⁹ /л	Лейк.х10 ⁹ /л	Эоз. %	Баз. %	П\я %	С\я %	Лимф. %	Мон. %	СОЭмм\ч
5,23	131	279	6,7	6	-	1	53	36	5	8

2.Общий IgE: более 650 МЕ/мл (норма до 100)

3. Специфический IgE: высокий (+++++) к эпидермису кошки, умеренный (++) к перхоти собаки, клещам домашней пыли, низкий к таракану, березе, еже, отрицательно- тимофеевке, одуванчику, треске, креветке, белку и желтку куриного яйца, коровьему молоку, лесному ореху, арахису, сое, моркови, томатам, апельсину, клубнике, пшеничной муке.

4.Спирометрия:

Показатели, %	Обострение БА	Обострение БА после сальбутамола	Через 7-10 дней	Через 7-10 дней после сальбутамола
ФЖЕЛ	82	86	86	89
ОФВ1	62	71	68	74
ПСВ	62	70	71	74
ОФВ1/ФЖЕЛ	60	68	70	82
МОС 25	40	47	50	54
МОС50	34	38	40	47
МОС75	32	36	32	43
Заключение	Обострение с положительной динамикой после сальбутамола		Легкая обструкция с положительной динамикой после сальбутамола	

5. КБФГ: АКРД в диапазоне 0,2-1,2кГц- 236,4мкДж, АКРД в диапазоне > 1,2-5 кГц-22,5мкДж, АКРД в диапазоне > 5-12,6 кГц- 32,7мкДж.

Заключение: выявлено изменение АКРД во всех частотных диапазонах. Затруднение проходимости верхних дыхательных путей (острый или аллергический ринит?). Бронхиальная обструкция.

6. Рентгенография органов грудной клетки: умеренная гипервентиляция.
7. Консультация ЛОР-врача: аллергический ринит, круглогодичный.
8. ACQ-5 тест: 1,5. Частично контролируемая БА.
9. ЛДФ-грамма:

Показатели		Обострение БА	Через 7-10 дней	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ПМ	M,пф.ед.	15,39	19,12	15,56	22,43
	δ ,пф.ед	2,61	2,21	2,12	2,44
	Kv,%	10,9	12,23	10,9	12,9
SO2	M,%	84,3	84,1	83,0	84,9
	δ ,%	1,02	1,22	1,21	1,15
	Kv,%	1,17	1,32	1,23	1,19
Vr	M,%	8,94	8,54	8,3	8,79
	δ ,%	0,39	0,60	0,46	0,46
	Kv,%	4,29	5,09	4,26	4,27
	A/3 δ (H)	12,04	14,26	14,76	19,74
	A/3 δ (M)	11,54	12,57	13,01	19,24
	A/3 δ (D)	6,48	6,16	7,56	4,21
	A/3 δ (C)	5,18	5,24	3,53	4,03
Заключение		Снижение перфузии. Модуляция кровотока сохранена. Снижены нейрогенные и миогенные факторы контроля.	Снижена перфузия. Модуляция сохранена.	Снижена перфузия. Модуляция кровотока сохранена. Миогенный и нейрогенный факторы контроля снижены.	Нормальные показатели микроциркуляции.

При обследовании через месяц: жалобы на редкий единичный сухой кашель. Самочувствие хорошее. Приступов затрудненного дыхания, одышки нет. Аускультативно дыхание жестковатое, проводится равномерно, хрипов нет.

При обследовании через три месяца: жалоб не предъявляет. Самочувствие хорошее. Приступов затрудненного дыхания, одышки нет. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет. Получает базисную терапию сальметерол+флутиказон 50/250 мкг/сут, монтелукаст 10 мг/сут.

Таким образом, на основании данных анамнеза, физикального, лабораторных и инструментальных исследований при поступлении у пациента БА средней тяжести в стадии обострения. Исходно на ЛДФ-грамме отмечено снижение уровня перфузии. Механизмы модуляции кровотока не угнетены. В течение недели отмечен рост показателя перфузии. В динамике через месяц наблюдается некоторое снижение показателя перфузии, однако показатели активной модуляции кровотока (нейрогенный, миогенный) повышаются и направлены на нормализацию микроциркуляторных нарушений. Через три месяца наблюдения отмечено улучшение состояния микроциркуляции. Можно предположить, что в связи с ранее поставленным диагнозом БА легкого течения ребенок не получал адекватной фармакотерапии. Переоценка тяжести БА и назначение соответствующей пролонгированной базисной терапии привели к улучшению микрогемодинамики и длительной клинико-лабораторной ремиссии.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди хронических неспецифических заболеваний легких ведущее место занимает бронхиальная астма, которая у детей в первую очередь диагностируется на основе клинических проявлений, методов функциональной диагностики, что позволяет верифицировать заболевание и оценить тяжесть течения.

Важную роль в патогенезе БА играет система микроциркуляции. Воспалительный процесс при БА сопряжен с изменениями в системе МЦ, при этом повышается сосудистая проницаемость с изменением состояния сатурации с дистрофией и пролиферацией клеток [44, 77]. Дисфункция МЦ поддерживает хронический воспалительный процесс, влияя на уровень перфузии, метаболизма и газообмен. В период обострения заболевания наблюдается спазм артериол и расширение венул, увеличивается численность артериоло-венулярных анастомозов, внутрисосудистая агрегация эритроцитов, снижаются осцилляции кровотока [48]. В ответ на гипоксемию развивается полицитемия и повышается вязкость крови. Наблюдается сладжирование с частичной или полной закупоркой микрососудов, сопровождаемое резким снижением кровотока [26]. В стадию ремиссии сохраняется отклонение гомеостаза, но степень выраженности существенно уменьшается [26]. Сбалансированность транскапиллярных обменных процессов осуществляется с помощью адаптации перераспределения потока крови при активном участии всех компонентов сосудистого русла. Само микроциркуляторное русло находится под сложным многофакторным контролем со стороны нервных, гуморальных и местных факторов. Выраженность нарушений гомеостаза коррелирует с тяжестью БА [69].

В нашем исследовании оценку состояния микроциркуляции и микроциркуляторных расстройств проводили наиболее современным методом исследования-лазерной доплеровской флоуметрией. Преимущество метода состоит в его не инвазивности, возможности исследования кровотока в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах), исследуя нативные динамические

процессы в режиме реального времени, и длительном мониторинге, что важно при постоянно меняющейся ситуации в сосудистом русле. Проведенный поиск научных публикаций говорит о том, что данный метод исследования был проведен впервые для обследования детей с БА в стадии обострения, постприступном периоде и ремиссии в динамике совместно с использованием спирометрии, компьютерной бронхофонографией, валидизированного опросника по контролю астмы ACQ-5.

Обзор литературы показал интерес к нарушению МЦ при БА, в том числе методом лазерной доплеровской флоуметрии, но в основном у взрослых [47, 48, 65]. В педиатрической практике имеются единичные работы исследования микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. В предыдущих исследованиях проведен мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии при БА с учетом содержания глутатиона в цельной крови [39], и определено клинко-диагностическое и прогностическое значение метода ЛДФ у детей с БА [82], показана зависимость изменения кровотока от тяжести БА, состояние сосудистого русла с оценкой функции внешнего дыхания [59], выявлена связь БА с ГЭРБ и зависимость частоты обострения БА на фоне сопутствующей патологии ЖКТ [51]. В связи с этим, учитывая результаты предыдущих исследований как в нашей стране, так и за рубежом, целесообразно изучить микроциркуляторные изменения у детей с БА, оценить корреляционную связь с другими методами функциональной диагностики и сопоставить полученные данные с показателями у детей без нарушений со стороны респираторной системы.

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. Детальный анализ значения показателя микроциркуляции, полученный у детей различного возраста, дополняет данные, ранее полученные другими авторами [4, 148]. Это позволяет использовать их 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 мониторинговании.

Проведенное комплексное обследование детей в период обострения БА выявило высоко достоверные различия по величине перфузии у детей среднетяжелой БА. При легкой БА в период обострения показатель средней величины перфузии в целом не имел статистически значимых различий от контрольной группы. Полученные данные не противоречат ранее проводимым исследованиям в большинстве своем на взрослых пациентах [10, 31, 40, 62, 66, 92]. Однако у 1/3 детей с легкой БА отмечалось снижение показателя перфузии в период обострения заболевания, что было сопоставимо с таковыми у пациентов с обострением среднетяжелой БА. Возможно, у этих пациентов с выявленными нарушениями микроциркуляции недооценена тяжесть БА, поздно и в недостаточной степени проведена терапия обострения и требуется усиление базисной терапии в соответствии с современными рекомендациями [54]. Вероятно незначительная обструкция не влияет на микрогемодинамику в период обострения, тогда как выраженная обструкция вызывает снижение микроциркуляции сопряженное с метаболизмом и газообменом.

В течение трех месяцев динамика наблюдения микроциркуляции у пациентов с легкой БА в целом не имела статистически значимых различий от контрольной группы, изменения незначительны и кратковременны.

При среднетяжелой БА у детей в динамике отмечено повышение показателя перфузии в течение трех месяцев наблюдения на фоне адекватной фармакотерапии. Статистически значимые изменения перфузии отмечаются в течение первой недели с последующим ростом через 1 и 3 месяца в сравнении с группой контроля. Нарушения микроциркуляции при хроническом воспалении отражают изменения микроциркуляторного русла всего организма [75, 81, 89,

111]. Возникающая в ответ на гипоксию полицитемия и повышение вязкости крови приводят к сгущиванию с полной или частичной закупоркой микрососудов, сопровождаемой спазмом артериол, что отражается снижением кровотока, это показано в нашем исследовании в период обострения БА [26]. При хроническом воспалении сохраняются отклонения гомеостаза и в период ремиссии, но степень выраженности снижается, отмечен рост показателя перфузии в течение трех месяцев. Это подтверждает данные литературы о выраженности изменений сердечно-сосудистой системы, сопряженной со степенью поражения бронхов и с фазой воспалительного процесса [42].

Исследование показателей модуляции кровотока у детей с легкой и среднетяжелой БА не выявило статистически значимых различий от показателей у детей из контрольной группы как в период обострения, так 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 и зависит от степени бронхиальной обструкции. Однако, снижение коэффициента вариации наблюдаемое к третьему месяцу исследования может свидетельствовать о существенном нарушении микроциркуляторного русла. 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 К_v возможно связаны с сосудистой дисфункцией на фоне хронического воспалительного процесса.

Проведенная в ходе исследования оценка сатурации смешанной крови и уровня кровенаполнения сосудистого русла при обострении БА и в динамике в

целом не показала существенных изменений данных показателей по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования также проведена оценка рисков последующих обострений заболевания у детей с легкой и среднетяжелой БА. Независимо от тяжести БА, у пациентов с сохранением обструкции дыхательных путей более одной недели наблюдения (по данным спирометрии и лазерной доплеровской флоуметрии), риск обострения через 1 и 3 месяца оказался примерно в 2,5 раза выше, чем у пациентов без первичного затяжного течения.

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. Нарушения МЦ поддерживают хронический воспалительный процесс, а, следовательно, и нарушения метаболизма, сопряженного с газообменом. Патологические сдвиги при хроническом воспалении являются результатом одновременного влияния многих факторов: гиперкапнии, гипоксемии, нарушения вентиляции, интоксикации продуктами метаболизма, патологическим воздействием биологически активных веществ, нарушением реологических свойств крови и др. Сосудистые изменения, наблюдаемые при БА, характеризуются утолщением сосудистой стенки, инфильтрацией ее воспалительными клетками с гипертрофией мышечного слоя. Происходящие изменения при хроническом воспалительном процессе оказывают существенное влияние на реологические свойства крови. Нарушение обмена биологически активных веществ и гормонов на регуляцию местного и системного кровотока. Внутрисосудистые нарушения увеличиваются при нарастании бронхиальной обструкции. Сочетание этих изменений при БА, особенно при обострении заболевания, вызывает ухудшение свойств текучести крови и развитие патологического синдрома повышенной вязкости. При воспалении у больных с БА увеличивается количество грубодисперстных положительно заряженных белков и уменьшается число отрицательно заряженных альбуминов, что приводит к изменению гемoeлектрического статуса крови, адсорбируясь на эритроцитах изменяют их заряд и суспензионную стабильность крови, иммуноглобулины и

иммунные комплексы оказывают влияние на агрегацию эритроцитов [73]. Агрегация и сниженная деформируемость эритроцитов, полиглобулия приводят к блокировке отдельных участков в системе микроциркуляции. При развитии хронического воспалительного бронхолегочного процесса прогрессируют грубые морфологические изменения эритроцитов, что резко нарушает тканевой метаболизм. Агрегаты тромбоцитов образуют микротромбы и микроэмболы блокируют капилляры. В результате необратимой агрегации тромбоцитов и адгезии запускается процесс внутрисосудистого микросвертывания крови [65]. Воспаление легочной ткани при БА влияет на микрогемодинамику и метаболизм, изменяя проницаемость микрососудов с развитием капиллярно-трофических расстройств.

Следовательно в период обострения повышение коагуляционных свойств крови приводит к снижению микроциркуляции, более выраженное при среднетяжелой БА.

В период ремиссии БА сохраняются отклонения гомеостаза, но степень их выраженности меньше, чем в острую фазу. И в период клинической ремиссии выявлено повышение уровня перфузии, показанное в данном исследовании.

Умеренная бронхиальная обструкция, возраст пациентов, длительность заболевания позволяет сохранить механизмы модуляции кровотока. Отсутствие динамики данного показателя подтверждается данными нашего исследования.

Больные с длительно сохраняющимися проявлениями бронхообструкции имеют повышенный риск повторных обострений и требуют повторной оценки степени тяжести БА, адекватной терапии обострения и усиления базисной терапии в соответствии с современными рекомендациями [55].

Поток эритроцитов в тканях подвержен влияниям как активных модуляций кровотока-приток крови (сокращение и расслабление мышц сосудов), так и пассивных-отток крови (изменение объема крови в сосуде). Кроме того, в капиллярах идут обменные процессы, которые характеризуются собственными ритмами колебаний кровотока. Влияние факторов контроля на поток крови приводят к изменению скорости и концентрации потока эритроцитов. Таким

образом, анализ амплитудно-частотного спектра позволяет судить о состоянии регуляторных механизмов гемодинамики.

В ходе исследования амплитудно-частотного спектра факторов активного (нейрогенный, миогенный) и пассивного (дыхательный и сердечный) контроля показано, что выраженная обструкция дыхательных путей сопровождается изменением нейрогенной и миогенной функции микрососудов. Обострение БА сопровождается снижением амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний, существенно выражено при среднетяжелой БА. Детальный анализ показал снижение амплитуды миогенных колебаний при обострении БА, это вызывает повышение мышечного сопротивления и снижение нутритивного кровотока и свидетельствует в вазоконстрикции. Литературные данные показывают, что снижение амплитуды миогенных колебаний связано с подавлением спонтанной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки [69]. Нейрогенные колебания связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы микрососудов. Нейрогенная активность накладывается на миогенный фактор и подчиняет его. Активация симпатических вазомоторных волокон приводит к усилению симпатической импульсации, и как следствие увеличивается нейрогенный тонус, возрастает жесткость сосудистой стенки и снижается амплитуда осцилляций кровотока в нейрогенном диапазоне, вазоконстрикция. Ряд авторов показывают, что усиление обструкции дыхательных путей сопровождается изменениями автономных нервов в сторону подавления нейрососудистой функции. У больных бронхиальной астмой наблюдается автономная нервная дисфункция дыхательных путей, опосредованная холинергическими нервными волокнами, изменяется регуляция нехолинергических нервов [69, 96, 127].

В период обострения легкой и среднетяжелой БА отмечена вазоконстрикция микрососудов и снижение кровотока, сопровождаемое изменением реологических свойств крови, выявленного в ходе настоящего исследования. Изменения активных факторов контроля были выражены в течение недели.

В динамике отмечено возрастание нейрогенного и миогенного факторов контроля, как при легкой так и при среднетяжелой БА. Это отражает снижение периферического сопротивления артериол, как следствие вазодилатация и увеличение притока крови в нутритивное русло. Однако показатель амплитуды нейрогенного и миогенного факторов контроля был ниже, чем в контрольной группе за весь период наблюдения. Следовательно полной дилатации сосудов на фоне терапии достигнуть не удалось. 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. 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, что свидетельствует о наличии тахикардии при среднетяжелой БА.

Оценена корреляционная зависимость между показателем перфузии, данными спирометрии, компьютерной бронхофонографии, тяжестью заболевания и валидизированным опросником контроля астмы ACQ-5. Отмечена взаимосвязь степени обструкции дыхательных путей с уровнем перфузии. Снижение показателя микроциркуляции коррелирует с функцией внешнего дыхания по данным спирометрии и КБФГ. Контроль астмы по валидизированному опроснику ACQ-5 показал взаимозависимость результатов последнего от уровня перфузии.

При БА воспаление локализуется не только в бронхах, а носит системный характер. Хроническое воспаление играет значительную роль в патогенезе БА оказывая влияние на выраженность расстройств сердечно-сосудистой системы, реологических свойств крови и других патологических процессов. Микроциркуляторное русло отражает не только специфические особенности

кровотока в органе, но и изменения происходящие во всем организме [111]. В ходе исследования была обнаружена сильная достоверная корреляция между показателем перфузии и тяжестью БА. Следовательно можно предположить, что при усилении обструкции дыхательных путей снижается уровень перфузии, тяжесть обструкции коррелирует со снижением микроциркуляции. Расстройства микроциркуляции зависят от выраженности бронхообструктивного процесса, что показало наше исследование. Это дополняет сведения полученные ранее отечественными и зарубежными авторами по данной проблематике [75, 81, 89,].

Была проанализирована зависимость параметров периферической микрогемодинамики и показателей спирометрии. Выявлена умеренная корреляционная связь с показателем ОФВ₁, слабая отрицательная корреляционная связь с бронхолитическим тестом.

В ходе исследования были проанализированы временные и частотные характеристики спектра дыхательных шумов по данным КБФГ в зависимости от параметра перфузии. Выявлены высокие отрицательные корреляционные связи между показателем перфузии и величиной АКРД в низкочастотном и высокочастотном диапазоне. Наличие низкочастотных осцилляций характеризует отек, обструкцию верхних дыхательных путей. Известно, что у 87% больных с БА наблюдается аллергический ринит [55]. Повышение АКРД в высокочастотном диапазоне связано с наличием сухих свистящих хрипов при аускультации и отражает обструкцию нижних дыхательных путей. Выявлена умеренная отрицательная связь показателя перфузии и величиной АКРД в среднечастотном диапазоне. Осцилляции в среднечастотном диапазоне связаны с нарушением проходимости в нижних дыхательных путях, вызванной скоплением мокроты и/или бронхоконстрикцией, что указывает на вовлечение в воспалительный процесс при БА всех отделов респираторного тракта.

Анализ корреляционных связей валидизированного опросника ACQ-5 и показателем перфузии показал сильную отрицательную корреляционную связь. Диагностика уровня контроля астмы, проводимая у детей, не может в полной мере

отразить состояние организма при хроническом воспалительном процессе сопровождаемого нарушениями метаболизма сопряженного с газообменом.

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 $23,6 \pm 0,56$ 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 $13,7 \pm 3,76$ пф.ед. и достоверно ниже, чем в контрольной группе $25,3 \pm 0,34$ 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, с контролем через две недели и три месяца.

7. В оценке тяжести и прогноза бронхиальной астмы помимо валидизированного опросника ACQ-5, функции внешнего дыхания можно использовать определение микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики нарушений микрогемодициркуляции 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 ИГКС 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 ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛР- антилейкотриеновые препараты
АР- аллергический ринит
БА- бронхиальная астма
БОС- бронхообструктивный синдром
ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения
ГКС- глюкокортикостероиды
ГЭРБ- гастроэзофагально рефлюксная болезнь
ДИ- доверительный интервал
ЖКТ- желудочно кишечный тракт
ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды
КБФГ- компьютерная бронхофонография
КД- β_2 -короткодействующие β_2 агонисты
КЖ- качество жизни
ЛДФ- лазерная доплеровская флоуметрия
МОС25- максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ
МОС50- максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС75- максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ
МТЦ- микроциркуляторно- тканевая система
МЦ- микроциркуляция
ОФВ1-объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ1/ ФЖЕЛ- индекс Тифно
ПСВ -пиковая скорость выдоха
ФВД- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких
АСQ-5-Asthma Control Questionnaire -тест по контролю над астмой
В₂-ДД- β_2 агонисты длительного действия

GINA- Global Initiative for Asthma- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

Ig E- иммуноглобулины класса E

ISAAC- International Study of Asthma and Allergies in Childhood- международное исследование астмы и аллергии у детей

PAF- platelet activating factor- фактор активации тромбоцитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, О.В. Терминальное кровообращение у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / О.В. Александров [и др.] // Терапевтический архив. – 1981. - № 12 – С. 60-66.
2. Андрианова, Е.Н. Бронхиальная астма у детей / Е.Н. Андрианова, Н.А. Геппе, А.И. Рывкин — Иваново.: 2002. – 224 с.
3. Андрианова, Е.Н. Микрогемодициркуляция и активность воспаления при бронхиальной астме у детей / Е.Н. Андрианова, А.И. Рывкин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т. 13. – № 1-2 – С. 17-23.
4. Бабошин, Н.В. Исследование микроциркуляции крови у детей 8 и 10 лет с использованием дыхательной пробы / Н.В. Бабошин // Вестник РГМУ. - 2016.- № 3 .- С. 56-62.
5. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
6. Балаболкин, И.И. Современные подходы к терапии острой бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2010. - № 3(22). – С. 12-19.
7. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни / И.И. Балаболкин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 24-28.
8. Балаболкин, И.И. Фамакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы / И.И. Балаболкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - № 16(2) – С. 20-31.
9. Безрукова, Л.А. Возможности ранней иммунокоррекции бронхообструктивных состояний у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом / Л.А. Безрукова, М.В. Старикивич, Ю.Б. Белан // Лечащий врач. – 2011. – № 6 – С. 12-15.

10. Белякова, А.В. Состояние системной и легочной гемодинамики и микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А.В. Белякова, М.И. Шишкина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 4 – С. 30-33.
11. Бернс, П. Бронхиальная астма. Перевод с англ., под редакцией Синкопалова А.И. / П. Бернс, С. Годриф – М.: Бином, 2003. – 124 с.
12. Волков, И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. / И.К. Волков // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1 (48) – С. 125-128.
13. Гельфер Л.Ф. Изменение показателей газообмена, кининогенеза, микроциркуляции у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой с дыхательной недостаточностью и коррекция их тренталом: Диссер. канд. мед. Наук. - Куйбышев. - 1985. - 122 с.
14. Геппе, Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Практическая пульмонология. – 2008. – № 1 – С. 26-32.
15. Геппе, Н.А. Комбинированная терапия бронхиальной обструкции у детей / Н.А. Геппе // Лечащий врач. – 2009. – Т. 6.– С. 34-39.
16. Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. - № 3 – С. 76- 82.
17. Геппе, Н.А. Бронхиальная астма у детей. Направления в совершенствовании ведения пациентов / Н.А. Геппе // Медицинский совет. – 2013. – № 11- С. 26-32.
18. Геппе, Н.А. Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова // Лечащий врач. - 2013. – № 2 - С. 69-71.
19. Геппе, Н.А. К 15-летию первой Национальной программы по бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под редакцией Мизерницкого Ю.Л., Царегородцева А.Д.) . – 2013.- № 13- С. 204-212.
20. Геппе Н.А., Колосова Н.Г, Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте. // Медицинский совет. – 2015. - № 16. – С. 38-41.

21. Геппе, Н.А. Эффективность комбинированной терапии будесонидом / формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. - № 1 – С. 53-58.
22. Геппе, Н.А. Возрастные параметры нормы компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии / Н.А. Геппе [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2018. - 13(1) – С. 40-44.
23. Геппе, Н.А. Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Сеченовский вестник. - 2018. - № 3 (33) – С. 30-36.
24. Геппе, Н.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой / Н.А. Геппе [и др.] // Доктор. Ру. - 2018. - № 5- С.37-41.
25. Геппе, Н.А. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / Н.А. Геппе, В.С. Малышев - М.: Медиа Сфера, 2016. - 108 с.
26. Глазова, Т.Г. Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Т.Г. Глазова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 4 – С. 566-568.
27. Глазова, Т.Г. Морфофункциональное состояние эритроцитов при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2 – С. 19-23.
28. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011г. Под ред. Белевского А.С. - М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
29. Горячкина, Л.Д. Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации / Л.Д. Горячкина [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 9 – С. 7-18.
30. Деев, И.А. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза / И.А. Деев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – Т. 1. – № 4 – С. 65-74.

31. Ермакова, И.Н. Нарушения реологических свойств крови при бронхиальной астме у детей / И.Н. Ермакова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54. – № 2 – С. 25-29.
32. Ермакова, И.Н. Нарушение внутрисосудистого клеточного взаимодействия при тяжелой бронхиальной астме у детей / И.Н. Ермакова, Ю.Л. Мизерницкий, С.М. Кушнир // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – № 4 – С. 95-101.
33. Жданов, В.Ф. Изменение гемореологии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХНЗЛ) и возможности коррекции их тренталом / В.Ф. Жданов, Н.А. Кузубова // Тезисы докладов I-го съезда фтизиатров и пульмонологов Украины. - Винница. – 1993. – С. 263-264.
34. Зайцева, О.В. Бронхообструктивный синдром у детей / О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2005. – Т. 4 – С. 94-104.
35. Зайцева, О.В. Бронхообструктивный синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии / О.В. Зайцева // Практическая пульмонология. - 2008. - № 2- С.51-56.
36. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О.В. Зайцева // Медицинский совет. – 2013. - № 1 – С. 34-41.
37. Кабзан О.Г. Центральная гемодинамика, микроциркуляция и функция почек у больных бронхиальной астмой на фоне применения медикаментозных и немедикаментозных (плазмафереза и лазеротерапии) методов лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 30 с.
38. Кармен, Н.Б. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме / Н.Б. Кармен, М.А. Абдуллаева, Л.В. Токарева // Пульмонология. – 2011. – Т. 12 – С. 665-678.
39. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология / Н.А. Кароли, А.П. Реброва // Клиницист. -2007. - № 1 – С.13-19.
40. Кирилочев, О.О. Фармакоэпидемиологический подход к оценке клинически значимых взаимодействий лекарственных средств / О.О. Кирилочев [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т. 5.- №1 — С. 100-101.

41. Кирилочев О.О. Клинико-диагностические особенности и возможности контроля лекарственной терапии бронхиальной астмы у детей: Автореферат дис. канд. мед. Наук . - Астрахань, 2010. - 23 с.
42. Козлов, В.И. Гистофизиология капилляров / В.И. Козлов [и др.] – Спб.: Наука, 1994 – 234с.
43. Козлов, В.И. Биофизические принципы лазерной доплеровской флоуметрии. Принцип лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике / В.И. Козлов, Л.В. Корей, В.Г. Соколов // Тезисы докладов I-го Всероссийского симпозиума. – М. - 1998 – С. 17-25.
44. Козлов, В.И. Развитие системы микроциркуляции / В.И. Козлов.- М.: Медицина, 2012. – 328с.
45. Козлов, В.И. Показатели ЛДФ-граммы в коже различных областей тела человека и их морфофункциональное обоснование / В.И. Козлов, О.А. Гурова, М.В. Морозов // Вестник РУДН. - Серия: Медицина. -2013. -№ 1 - С.20-26.
46. Козлов, В.И. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела / В.И. Козлов, М.В. Морозов, О.А. Гурова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. - № 11(41) - С.58-61.
47. Коржева, И.Ю. Нарушение микрогемоциркуляции у больных с бронхолегочными заболеваниями и способы ее изучения / И.Ю. Коржева [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 6 - С.65-67.
48. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. / А. И. Крупаткин, В.В. Сидоров- М.: Медицина, 2013. – 496 с.
49. Кузубова, Н.А. Роль микроциркуляторных и гемореологических изменений в патогенезе бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита и их лечебной коррекции тренталом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Спб., 1992. – 23с.
50. Кураев, В.С. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на разных стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.С. Кураев [и др.] // Практическая медицина. – 2013. - № 5 – С. 121-124.

51. Маклакова, Н.В. Оценка вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой при помощи лазерной доплеровской флоуметрии / Н.В. Маклакова [и др.] - Сборник молодых ученых АГМА. – Астрахань, 2008 – 65-67 с.
52. Малюжинская, Н.В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста (фармакотерапия, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения): Автореф. дис. канд. мед. наук.- Волгоград, 2011.- 42с.
53. Мачарадзе, Д.Ш. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC / Д.Ш. Мачарадзе [и др.] // Астма: официальный орган ассоциации «Интерастма-СНГ» .- 2005. -Том 6. - № 1/2 - С. 11-17.
54. Мизерницкий, Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2005. – № 5 – С. 87-97.
55. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечение и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. -М.: Оригинал- макет; 2017. – С. 160.
56. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечение и профилактика». 4-е изд. М., 2017. – С. 108.
57. Ненашева, Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // Медицинский совет. – 2016. - №15 – С. 33-40.
58. Охотникова, Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е.Н. Охотникова // Актуальные вопросы педиатрии. – 2009. - № 2 (24) – С. 32-39.
59. Охотникова, Е.Н. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4 (39) – С. 85-91.
60. Павленко, В.А. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста / В.А. Павленко, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4 — С. 208-209.

61. Полунина, Е.А. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой в различные периоды заболевания / Е.А. Полунина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - № 31 – С. 35-36.
62. Рывкин, А.И. Состояние микрогемодиализации при бронхиальной астме у детей / А.И. Рывкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. -№ 6 – С. 7-12.
63. Рубцовенко, А.В. Патологическая физиология / А.В. Рубцовенко.- М.: Медицина, 2006. - 608 с.
64. Рязанцева, Н.В. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа / Н.В. Рязанцева [и др.] // Арх. Патологии.- 2004.- № 3- С. 53-61.
65. Сахарчук, И.И. Влияние α -токоферола на агрегационную активность тромбоцитов у больных хроническим легочным сердцем / Сахарчук, И.И. [и др.] // Врач. Дело. – 1984. - № 8 – С. 41-43.
66. Собко, Е.А. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко [и др.] // Первая краевая. - 2010. -№ 4 - С.32-35.
67. Соловьева, Н.А. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста / Н.А. Соловьева, Н.А. Ильенкова, С.В. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17. – №. 4 – С. 32-38.
68. Тентелова, И.В. Состояние микрогемодиализации при бронхиальной астме у детей / И.В. Тентелова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. - Том 84.- № 6 – С. 7-12.
69. Тихонова, И.В. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой / И.В. Тихонова [и др.] // Вестник РАМН. – 2016.- № 71 (3) – С. 233-239.
70. Ушакова, Д.В. Экономическая выгода и клиническая эффективность аллерген специфической иммунотерапии бронхиальной астмы / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов, Г.И. Дрынов // Доктор Ру. Аллергология. – 2014. - № 5 (93) – С. 18-22.

71. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс].- Режим доступа: URL: [http: // www.gks.](http://www.gks.ru)
72. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы . - Российское респираторное общество. М.: - 2016. с. 55.
73. Федосеев, Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Г.Б. Федосеев. – Спб.: Нордмедиздат, 1998. – 429-440 с.
74. Фурман, Е.Г. Современные возможности оценки вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста / Е.Г. Фурман // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – 2009. – Выпуск 9 – С. 66-71.
75. Хондюшина, И.Н. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой / И.Н. Хондюшина, О.М. Урясьев // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2011.- № 2 - С.1-11.
76. Чернышева, О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56) – С. 84-90.
77. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.А. Александров, О.В. Алексеев. – М.: Медицина, 1984. – 456 с.
78. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 1995. - № 2 – С. 7-10.
79. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. - М.: Русский врач, 2001. – 144 с.
80. Чучалин, А.Г. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования / А.Г. Чучалин [и др.] // Педиатрия. Пульмонология (приложение). – 2001 – С. 3-20.
81. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. - № 3 – С. 5-11.

82. Шилова А.А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение лазерной доплеровской флоуметрии при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Астрахань, 2010. - 23с.
83. Akinbami L. J. The State of childhood asthma / Akinbami L. J. - United States.: Journal of Child and Family Studies, 2006.- P. 1980-2005.
84. Akinbami O. J. Asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States 2001-2010 / Akinbami O. J. et al.- Washington.: NCHS Data Brief, 2012.- P. 1-14.
85. Al-Muhsen S. Remodeling in asthma / Al-Muhsen S, Johnson J.R., Hamid Q // Journal Allergy Clin Immunol.- 2011.- № 128 (3).- P. 451-462.
86. Akinbami L. J. et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010 / Akinbami L. J. et al. // European Journal of Clinical Pharmacology.- 2012.- Vol № 73 P. 325-331.
87. Bacharier L. B. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / Bacharier L. B. et al. // J. Allergy.- 2008.- Vol. 63 (1) – P. 5-34.
88. Barbato A. Airway inflammation in childhood asthma / Barbato A. et al. //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – Vol. 168. – № 7. – P. 798-803.
89. Barnes P.J. Severe asthma: advances in current management and future therapy / Barnes PJ // J. Allergy Clin Immunol.- 2012.- Vol. 129(1).- P. 48-59.
90. Baroffio M. Noninflammatory mechanisms of airway hyper-responsiveness in bronchial asthma: an overview. Therapeutic Advances in Respiratory Disease / Baroffio M. et al. // Journal of Allergy.- 2012.- Vol. 3 № 4.- P. 163–174.
91. Beydon N. Official American Thoracic Society. European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children / Beydon N. et al. // Am. J. Respir. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 1304-1345.
92. Bischof R. J. Measurement and impact of remodeling in the lung: airway neovascularization in asthma / Bischof R. J. et al. // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6 № 8. – P. 673-677.

93. Bloom B. Summary health statistics for US children / Bloom B., Dey A. N., Freeman G. // National Center for Health Statistics. National health interview survey.- 2009. – Vol. № 10 (231).- P. 1-84.
94. Bousquet J. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / Bousquet J. et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2000.- Vol. 161 № 5.- P. 1720–1745.
95. Buyukyilmaz G. Platelet aggregation, secretion, and coagulation changes in children with asthma / Buyukyilmaz G. et al. // J. Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2014. – Vol. 25(7). – P. 738-744.
96. Canning B. J. Neuronal modulation of airway and vascular tone and their influence on nonspecific airways responsiveness in asthma / Canning B.J., Mazzone S.B. // J. Allergy (Cairo).- 2012.- Vol. 28.- P. 1-7.
97. Cerami A. Work-related asthma" in "Global atlas of asthma". Global Atlas of Asthma / Cerami A., Akdis J. A. - Switzerland.: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2013.- P. 71-74.
98. Chetta A. Vascular remodelling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation / Chetta A. et al. // J. Inflammation & Allergy-Drug Targets. – 2007. – Vol. 6. (1). – P. 41-45.
99. Ciepiela O. Neutrophils in asthma / Ciepiela O., Ostafin M., Demkow U. // Respiratory physiology & neurobiology. – 2015. – Vol. 209. – P. 13-16.
100. Crimi E. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma / Crimi E. et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.- 1998.- Vol. 157(1) - P. 4–9.
101. Gibson P. G. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma / Gibson P. G. et al. // The Lancet.- 1989.- Vol. 1(8651).- P. 1346–1348.
102. Gibson P. G. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma / Gibson P. G. et al. // J. Thorax. – 2003. – Vol. 58(2). – P. 116-121.

103. Gijs I. Accumulating Evidence for Increased Velocity of Airway Smooth Muscle Shortening in Asthmatic Airway Hyperresponsiveness / Gijs I., Matusovsky O., Lauzon A. // Journal of Allergy.- 2012.- Vol. 5. – P. 1-5.
104. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Электронный ресурс].- Режим доступа: URL: [www. ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
105. Ginaasthma. Org. Global Initiative for Asthma (GINA). 2018 GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) [Электронный ресурс].- Режим доступа: URL: // [www. ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org).
106. Hackett T. L. The role of epithelial injury and repair in the origins of asthma / Hackett T. L., Knight D. A. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 7(1). – P. 63-68.
107. Hafkamp-de Groen E. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk scoreHafkamp-de Groen E. et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132 (6). – P. 1303-1310.
108. Hamid Q. Immunobiology of asthma / Hamid Q., Tulic M. // J. Physiology.-2009, Vol. 71. P. 489–507.
109. Harsono A. Erythrocyte Sedimentation Rate Determination in Childhood Asthma Due to House Dust Allergy / Harsono A., Tanaka H., Abe S. // J. Hematology, Immunology.- 2003. Vol. 39(2). – P. 107-108.
110. Hashimoto M. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airway of patients with asthma and CORD / Hashimoto M., Tanaka H., Abe S. // International Journal of Endocrinology.- 2005.- Vol. 27(3).- P. 965-972.
111. Holowatz L. A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / Holowatz L. A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. // J. Applied Physiology.- 2008.- Vol. 105 (1).- P. 370-372.
112. Hossny E. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma / Hossny E. et al. // Pediatric Allergy and Immunology. – 2009. – Vol. 20(1). – P. 89-96.

113. Kanaporis G. Gap junction channels exhibit connexin-specific permeability to cyclic nucleotides / Kanaporis G. et al. // American journal of physiology. Cell physiology.- 2008.-Vol. 131(4).- P.293-305.
114. Kanazawa H. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis / Kanazawa H., Nomura S., Yoshikawa J. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2004. – Vol. 169(10). – P. 1125-1130.
115. Kasperska-Zajac A. Platelet activating factor as a mediator and therapeutic approach in bronchial asthma / Kasperska-Zajac A., Brzoza Z., Rogala B. // J. Inflammation. – 2008. – Vol. 31(2). – P. 112-120.
116. Kermode J.A. The effect of airway remodelling on airway hyper-responsiveness in asthma / Kermode J.A. et al. // J. Respiratory Medicine.- 2011.- Vol. 105(12).- P. 1798–1804.
117. Krishnaswamy G. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease / Krishnaswamy G. et al. // J. Interferon Cytokine Res.- 1999.-Vol. 19(2).- P. 91-104.
118. Kumar S. D. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma / Kumar S. D. // Am. J. Respir Crit Care Med.-1998.- Vol. 158 (1).- P. 153-156.
119. Lemanske R. F. Asthma / Lemanske R. F., Busse W. W. // Journal of allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 11(2). – P. 502-519.
120. Li X. Increased vascularity of bronchial mucosa in mild asthma / Li X., Wilson J. W. // Am. J. Respir Crit Care Med.-1997.- Vol.156 (1).- P. 229-233.
121. Luo G. A systematic review of predictive models for asthma development in children / Luo G. et al. // BMC medical informatics and decision making. – 2015. – Vol. 15 (1). – P. 99-107.
122. Mak A. Kow N.Y. Imbalance between endothelial damage and repair: a gateway to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / Mak A., Kow N.Y. // Biomrd Res Int.- 2014.- Vol.-306 (3).-P. 132-143.
123. Malveaux F. J. The state of childhood asthma: introduction /Malveaux F. J. // J. Pediatrics. – 2009. – Vol. 123(Supp. №3). – P. 129-130.

124. Martiner F. D. What have we learned from Tucson Children's Respiratory Study / Martiner F. D. // J. Paediatr. Respir. Rev.-2002.- Vol. 3.- P. 193-197.
125. Marone G. Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma? / Marone G., Triggiani M., de Paulis A. // J. Trends in Immunology. – 2005. – Vol. 26 (1). – P. 25-31.
126. McCullagh A. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation / McCullagh A. et al. // J. Pediatric pulmonology. – 2010. – Vol. 45 (1). – P. 1-13.
127. Mitchell R. W. Passive sensitization of human bronchial augments smooth muscle shortening velocity and capacity / Mitchell R. W. et. al. // Am. J. Physiol.- 1994.- Vol. 2.- P. 218-222.
128. National Heart Lung and Blood Institute N.Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/ WHO workshop: NIH Publication no. 95-3659.
129. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).-Guidelines for the diagnosis and management of asthma.- Expert Panel Report 3: 07-4051.- National Institutes of Health (NIH) Publication.- 2007.
130. Nickolai O.Dulin. What Evidence Implicates AirwaySmooth Muscle in the Cause of BHR? / Nickolai O.Dulin. et. al. // Clinical reviews in Allergy and Immunology.- 2003.- Vol. 24.- P. 73-84.
131. Niimi A. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma / Niimi A. et. al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.- 2003.- Vol. 168(8).- P. 983–988.
132. Paradopoulos N. G. International consensus on (ICON) pediatric asthma Allergy / Paradopoulos N. G. et. al. // European Journal of Allergy and Clinical Immunology .- 2012.- Vol. 67(8).- P. 976-97.
133. Pitchford S. Platelets are essential for leukocyte recruitment in allergic inflammation / Pitchford S. C. et al. // Journal of allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 112 (1) – P. 109-118.

134. Pohunek P. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re□modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma / Pohunek P. et al. // J. Pediatric allergy and immunology. – 2005. – Vol. 16 (1). – P. 43-51.
135. Riccioni G. Remodelling and inflammation in bronchial asthma / Riccioni G. et al. // European Journal of Inflammation. – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 9-12.
136. Roemer M. Health Care Expenditures for the Five Most Common Children's Conditions, 2008: Estimates for US Civilian Noninstitutionalized Children, age 0-17 / Roemer M. // Agency for Healthcare Research and Quality.-2011. Vol. 1.- P. 374-377.
137. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and nonasthmatic subjects / Salvato G. // J. Thorax.- 2001.-Vol. 56 (12).- P. 902- 906.
138. Speight A. N. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood / Speight A. N., Lee D. A., Hey E. N. // Br Med J (Clin Res Ed). – 1983. – Vol. 286 (6373). – P. 1253-1256.
139. Sun W. X. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma / Sun W. X. et al. // J. Respiration. – 2014. – Vol. 88 (1) – P. 31-37.
140. Tahan F. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children // Tahan F., Patiroglu T. // International archives of allergy and immunology. – 2006. – Vol. 141 (3) – P. 213-216.
141. Tillie-Leblond D. Relation between inflammation and symptoms in asthma / Tillie-Leblond D. et al. // J. Allergy.- 2009.- Vol. 64 (3).- P. 354–367.
142. Tuncel T. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker / Tuncel T. et al. // J. Allergologia et immunopathologia. – 2012. – Vol. 40 (2) – P. 104-107.
143. Wanner A. Airways endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease a challenge for future research / Wanner A., Mendes E.S. // Am. J. Respir Crit Care Med.- 2010.- Vol. 182 (11).- P. 1344-1351.
144. Westcott E. B. Perivascular innervation: a multiplicity of roles in vasomotor control and myoendothelial signaling / Westcott E. B., Segal S.S. // Microcirculation.- 2013.- Vol. 20 (3).- P. 217-238.

145. Wolthers O.D. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma / Wolthers O.D. // J. Pediatric allergy and immunology. – 2003. – Vol. 14 (4) – P. 248-254.
146. Xio L. Liu Y. Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells / Xiao L. Liu Y. Wang N. // Am. J. Physiol Heart Cire Physiol.- 2014.- Vol. 306 (3).- P. 317-325.
147. Yeatts K. Who gets diagnosed with asthma? Frequent wheeze among adolescents with and without a diagnosis of asthma / Yeatts K. et al. // J. Pediatrics. – 2003. – Vol. 111 (5) – P. 1046-1054.
148. Zanini A. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and CORD / Zanini A. et al. // J. Respir. Res.- 2010.- Vol. 11(1).- P.132-138.