

DOI: 10.15690/vramn661

И.В. Тихонова¹, Н.И. Косякова², А.В. Танканаг¹, Н.К. Чемерис¹¹ Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Российская Федерация² Больница Пущинского научного центра РАН, Пущино, Российская Федерация

Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой

Обоснование. В настоящее время установлено, что расстройства легочной гемодинамики зависят от фазы воспалительного процесса и выраженности обструктивного синдрома. Однако влияние характерной для бронхиальной астмы обструкции бронхов на состояние периферической гемодинамики остается малоизученным. **Цель исследования:** изучение влияния обструкции дыхательных путей на параметры кожного кровотока и системы его регуляции у больных с атопической персистирующей бронхиальной астмой в состоянии ремиссии. **Методы.** Проведено сравнительное исследование параметров кожного периферического кровотока у больных бронхиальной астмой с обструкцией ($50\% < \text{ОФВ}_1 < 80\%$; 1-я группа) и без обструкции ($\text{ОФВ}_1 > 80\%$; 2-я группа) дыхательных путей. В исследовании участвовало 20 пациентов с верифицированным диагнозом атопической бронхиальной астмы в возрасте 50–74 лет. Все пациенты получали базисную терапию в режиме постоянного дозирования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих бета2-агонистов. В контрольную группу вошли 20 условно здоровых добровольцев без признаков бронхиальной обструкции. Продолжительность исследования составила 3 мес. Бронхиальную обструкцию оценивали по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) при помощи метода спирометрии. Перфузию кожи кровью регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии в покое и в ответ на кратковременную локальную ишемию. Для выявления особенностей функционирования систем регуляции кожной микрогемодинамики проводили амплитудно-временную фильтрацию зарегистрированных сигналов периферического кровотока в 5 частотных диапазонах. **Результаты.** У больных 1-й группы обнаружено достоверное двукратное уменьшение амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне нейрогенной активности в покое ($p=0,031$), а также достоверное двукратное снижение амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенной ($p=0,043$; $p=0,031$) и эндотелиальной активности ($p=0,037$; $p<0,001$) в покое и при постокклюзионной реактивной гиперемии, соответственно, по сравнению с контролем. У больных 2-й группы не выявлено достоверных изменений исследуемых параметров кожного кровотока относительно здоровых добровольцев. **Заключение.** Наличие бронхиальной обструкции оказывает значительное влияние на изменения амплитуд колебаний кровотока в микрососудистом русле кожи больных бронхиальной астмой в частотных диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности. **Ключевые слова:** микроциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия, спектральный анализ, бронхиальная астма, обструкция дыхательных путей.

(Для цитирования: Тихонова И.В., Косякова Н.И., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой. *Вестник РАМН*. 2016;71(3):233–239. doi: 10.15690/vramn661)

233

I.V. Tikhonova¹, N.I. Kosyakova², A.V. Tankanag¹, N.K. Chemeris¹¹ Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation² Hospital of Pushchino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

Effects of the Airway Obstruction on the Skin Microcirculation in Patients with Bronchial Asthma

Background: Pulmonary hemodynamic disorders depend on the inflammatory phases and severity of the obstructive syndrome. However, the effect of asthma bronchial obstruction on the state of peripheral hemodynamics remains insufficiently known. **Aims:** To study the effects of airway obstruction on skin blood flow parameters and its regulatory systems in patients with persistent atopic bronchial asthma in the remission state.

Materials and methods: A comparative study of the skin peripheral blood flow in patients with bronchial asthma with severe airway obstruction (1st group) and without obstruction (2nd group) was conducted. 20 patients with confirmed diagnosis of atopic asthma of 50–74 years old participated in the study. All patients received basic therapy in a constant dosing of high doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting beta-2-agonists. The control group included 20 healthy volunteers without evidence of bronchial obstruction. The study lasted for 3 months. The forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) was used to evaluate the bronchial obstruction by spirometry technique. Skin blood perfusion changes were recorded by laser Doppler flowmetry at rest and in response to short-term local ischemia. Registered peripheral blood flow signals were examined using the amplitude temporal filtering in five frequency intervals to identify the functional features of the peripheral blood flow regulation systems. **Results:** Consistent two-fold decrease of the oscillation amplitudes was found in the neurogenic interval at rest ($p=0.031$), as well as in the myogenic ($p=0.043$; $p=0.031$) and endothelial intervals ($p=0.037$; $p<0.001$) both at rest and during the postocclusive reactive hyperemia respectively in the 1st group of patients with bronchial obstruction ($\text{FEV}_1 < 80\%$) compared with the control group. No significant changes were revealed for skin blood flow parameters in the 2nd patient group (without obstruction, $\text{FEV}_1 > 80\%$) in comparison to control subjects. **Conclusions:** The presence of bronchial obstruction has a significant impact on the changes of the amplitudes of skin blood flow oscillations in patients with bronchial asthma in the myogenic, neurogenic and endothelial intervals.

Key words: skin microcirculation, laser Doppler flowmetry, reactive hyperemia, spectral analysis, bronchial asthma, obstruction.

(For citation: Tikhonova I.V., Kosyakova N.I., Tankanag A.V., Chemeris N.K. Effects of the Airway Obstruction on the Skin Microcirculation in Patients with Bronchial Asthma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):233–239. doi: 10.15690/vramn661)

Обоснование

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных заболеваний, затрагивающих все возрастные группы. Несмотря на значительные научные достижения в области понимания патофизиологии данного заболевания, эффективного управления и контроля за его течением, распространенность патологии остается высокой; кроме того, за последние два десятилетия увеличилась смертность от БА [1, 2].

В основе БА лежит хроническое воспаление дыхательных путей, приводящее к бронхиальной обструкции, что в свою очередь обуславливает развитие гипоксемии и легочной гипертензии, нарушение реологических свойств крови и другие патологические процессы [3]. Степень поражения бронхов, а также фаза воспалительного процесса влияют на выраженность изменений в сердечно-сосудистой системе. Хорошо известно, что расстройства микроциркуляции играют значительную роль в патогенезе БА, определяя ее течение и прогрессирование [1, 3, 4]. При БА воспаление локализуется не только в бронхах, а носит системный характер. Кроме того, при хроническом воспалении в кровеносном русле в большом количестве присутствуют биологически активные вещества, которые вызывают структурные и функциональные нарушения в микроциркуляторном русле очага воспаления (легкие и бронхи) [5–7] и значительно изменяют периферическую микрогемодинамику. Поэтому различные системные нарушения могут быть выявлены при исследовании периферического кровотока, что позволит оценивать эффективность и коррекцию применяемой терапии. В настоящее время в клинической практике традиционно доступными объектами для функциональной диагностики состояния микроциркуляции являются кожа и слизистые оболочки, конъюнктивы глазного яблока, ногтевое ложе [8]. Имеются данные о том, что микрососудистое русло кожи и слизистых оболочек отражает не только специфические особенности кровотока в том или ином органе, но и изменения, происходящие в микроциркуляции всего организма [9]. Это позволяет использовать параметры кожного кровотока в качестве диагностического маркера для оценки как локальных, так и системных реакций [8, 9].

В настоящее время большинство работ посвящено изучению структурно-функциональных изменений в микрососудистом русле легких и бронхов у больных БА [5–7]. Установлено, что нарушения легочной гемодинамики зависят от фазы воспаления и выраженности обструкции [3]. Однако состояние периферической кожной микрогемодинамики и систем ее регуляции у больных с выраженной бронхиальной обструкцией до сих пор остается малоисследованным.

Цель настоящего исследования — изучение влияния обструкции дыхательных путей на параметры кожного кровотока и системы его регуляции у больных с atopической персистирующей БА в состоянии ремиссии.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование параметров кожного периферического кровотока у больных БА с/без обструкции дыхательных путей.

Критерии соответствия

В исследовании участвовали 20 пациентов с верифицированным диагнозом atopической бронхиальной аст-

мы в возрасте 50–74 лет в период хорошего контроля над симптомами в соответствии с критериями Глобальной инициативы для бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), которые включают отсутствие дневных и ночных симптомов, потребность в применении бета2-агонистов короткого действия, а также любые ограничения активности, обусловленные заболеванием. Все пациенты находились в состоянии ремиссии, за последние 3 мес до обследования у них не было документально зарегистрировано тяжелых обострений. По степени бронхиальной обструкции больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли пациенты с объемом форсированного воздуха за первую секунду ($ОФВ_1$) $<80\%$, во 2-ю — пациенты с $ОФВ_1 >80\%$ от должного уровня.

Контрольную группу составили условно здоровые добровольцы от 50 до 74 лет, не имеющие сердечно-сосудистых патологий, диабета и других острых и хронических заболеваний. Участники контрольной группы не принимали никаких сосудистых лекарственных препаратов по крайней мере за неделю до исследования.

Все участники исследования воздерживались от курения, а также от употребления алкогольных и кофеинсодержащих напитков за 12 ч до исследования. Каждый испытуемый подписал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом Больницы ПНЦ РАН, протокол № 4 от 22 декабря 2014 г.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе отделения иммунологии и аллергологии Больницы Пушкинского научного центра РАН (Пушино, Московская область).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в осенний период в течение 3 мес (сентябрь–ноябрь). Все измерения проводились в первой половине дня с 8 до 12 ч.

Описание медицинского вмешательства

В качестве базисной терапии для контроля воспаления пациенты получали высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов/длительно действующих бета2-агонистов (ИГКС/ДДБА, салметерол/флутиказон) пропранол в дозе 50 мкг/500 мкг 2 раза в сут) в режиме постоянного дозирования, что соответствовало тяжелой степени течения заболевания. Дополнительная потребность ингаляций короткодействующих бета2-агонистов за период наблюдения отсутствовала, ранее была в среднем $4,36 \pm 1,6$ случаев/нед.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве основных оцениваемых результатов рассматривали перфузию кожи кровью, а также амплитуды колебаний скорости периферического кровотока в различных частотных диапазонах в условиях покоя и после кратковременной плечевой ишемии.

Методы регистрации исходов

Функция внешнего дыхания измерялась при помощи спирометра MIR Spigodoc (Италия). Исходное значение $ОФВ_1$ за 1 с записывалось как максимальное из трех вторых измерений. Результаты сравнивались со значениями, подобранными в соответствии с возрастом, весом, полом, согласно стандартной методике [10].

Перфузию кожи кровью регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при по-

мощи лазерного доплеровского анализатора кожного кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) с длиной волны 630 нм, мощность 0,5 мВт. Измерения проводились при комнатной температуре 23 ± 1 °С в положении лежа. ЛДФ-зонд фиксировали над наружной поверхностью правого предплечья вблизи лучезапястного сустава. Регистрацию проводили по следующей схеме: в течение 10 мин регистрировали показатель микроциркуляции (ПМ) в покое. Затем для оценки резервных возможностей микрососудистого русла проводили окклюзионную пробу путем нагнетания воздуха до 240–250 мм рт.ст. в пневматическую манжету, расположенную на правом предплечье. По истечении 3 мин воздух сбрасывали и в течение 6 мин регистрировали ПМ в ходе развития постокклюзионной реактивной гиперемии и последующего восстановления кровотока. Рассчитывали усредненное за 10 мин значение ПМ в покое ($PM_{исх}$) и максимальное значение ПМ после прекращения окклюзии ($PM_{макс}$) (рис.).

Для исследования особенностей систем регуляции кожного кровотока проводили амплитудно-временной анализ зарегистрированных лазерных доплерограмм (ЛДФ-грамма) с использованием непрерывной адаптивной вейвлет-фильтрации [11, 12]. Известно, что в частотном диапазоне от 0,009 до 2 Гц выделяют 5 неперекрывающихся областей [13], колебания кровотока в которых связаны с определенными физиологическими процессами [13]: осцилляции кровотока в частотном диапазоне кардиоритма (0,6–2 Гц) обусловлены работой сердца; в диапазоне респираторного ритма (0,2–0,6 Гц) — дыханием; в диапазонах миогенной (0,06–0,2 Гц), нейрогенной (0,02–0,06 Гц) и эндотелиальной активности (0,009–0,02 Гц) — активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов, нейрогенным влиянием и функционированием эндотелия сосудов, соответственно. ЛДФ-граммы, зарегистрированные в условиях покоя и при проведении окклюзионной пробы, фильтровали в вышеперечисленных частотных диапазонах и анализировали значения амплитуд колебаний кровотока для каждого частотного диапазона. В состоянии покоя рассчитывали усредненные значения амплитуд колебаний для диапазонов кардио- и респираторного ритмов (A(C) и A(R)), а также миогенной (A(M)), нейрогенной (A(N)) и эндотелиальной (A(E)) активности [12]. При окклюзионной пробе в каждом из исследуемых частотных диапазонов определяли максимальные значения амплитуд колебаний в диапазонах кардио- и респираторного ($A(C)_{макс}$ и $A(R)_{макс}$) ритмов, миогенной, нейрогенной и эндотелиальной ($A(M)_{макс}$, $A(N)_{макс}$ и $A(E)_{макс}$) активности [12].

Этическая экспертиза

Обследование проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2002). Работа одобрена местным комитетом по этике Больницы Пушкинского научного центра РАН, протокол № 4 от 22.12.2014 г. Все испытуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи пакета SigmaPlot 11.0 (Systat Software, Inc., США, 2008). Для оценки достоверности наблюдаемых различий проводили непараметрический однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений на основе критерия Фридмана с последующим множественным попарным сравнением по критерию Тьюки, поскольку распределение значений некоторых выборок данных не являлось нормальным (критерий Шапиро–Уилка). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин) с верифицированным диагнозом атопической персистирующей БА в состоянии ремиссии в период хорошего контроля над симптомами согласно критериям GINA, которые включали отсутствие дневных и ночных симптомов, потребность в применении бета2-агонистов короткого действия, а также любые ограничения активности, обусловленные заболеванием (табл. 1). У всех пациентов не было зарегистрировано тяжелых обострений, требующих применения системных глюкокортикостероидов, госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью за 3 мес до обследования. В соответствии с требованиями GINA-12, все пациенты находились на базисной терапии в режиме постоянного дозирования. Для исследования влияния бронхиальной обструкции на состояние периферической микрогемодинамики больные были разделены на две группы в зависимости от показателей $ОФВ_1$: в первую группу ($n=11$) вошли пациенты с обструкцией ($50\% < ОФВ_1 < 80\%$), во вторую ($n=9$) — пациенты с невыраженной обструкцией ($ОФВ_1 > 80\%$ от должного уровня) [2]. До начала базисной терапии у всех пациентов наблюдался высокий уровень обструкции дыхательных путей ($ОФВ_1$ от 40 до 50% от должного), поскольку пациенты получали неадекватную тяжести течения заболевания

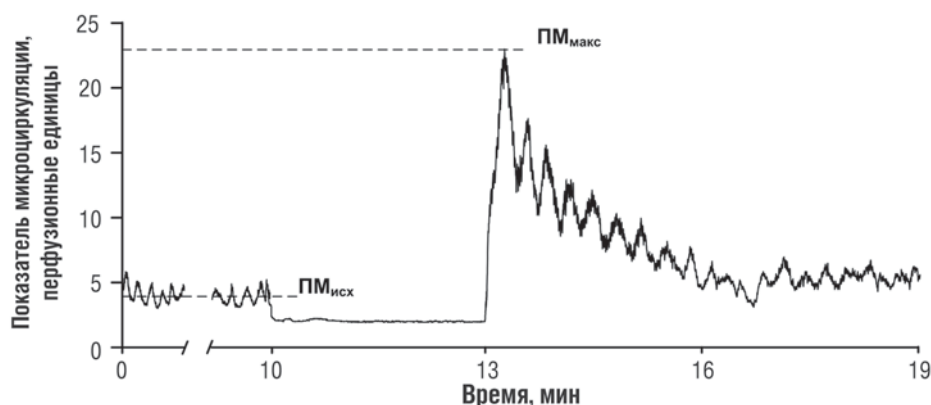


Рис. Схема проведения окклюзионной пробы

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Контрольная группа	Больные бронхиальной астмой	
		1-я группа (ОФВ ₁ <80%)	2-я группа (ОФВ ₁ >80%)
Мужчины / Женщины	5/15	3/8	3/6
Возраст, лет	60±2	57±4	65±3
Рост, см	163±2	165±2	164±2
Вес, кг	71±2	80±4	78±5
Индекс массы тела, кг/м ²	27±0,5	29±1	29±2
Артериальное давление, мм рт.ст.	139±5 / 82±2	142±5 / 88±4	143±5 / 90±4
Пульс, уд/мин.	70±2	72±3	71±4
Длительность БА, лет	-	19±4	14±5

терапию низкими дозами ИГКС в режиме непостоянного дозирования. Анализ анамнеза и медицинской документации (амбулаторных карт и историй болезней) показал, что все пациенты 1-й группы имели сопутствующие заболевания респираторного тракта (аллергический ринит, хронический тонзиллит, риносинусит). Таким образом, больные 1-й группы характеризовались постоянной обструкцией дыхательных путей, в то время как во 2-й группе обструкции дыхательных путей не обнаруживалось. Контрольную группу составили 20 условно здоровых добровольцев (см. табл. 1) с ОФВ₁ >80% от должного. Все участники контрольной группы не имели бронхолегочных, а также других острых и хронических заболеваний. При обследовании больным выполнялись клинические и биохимические анализы крови, оценивались показатели функции внешнего дыхания, данные электрокардиограммы и периферической гемодинамики.

Основные результаты исследования

В результате проведенного исследования в обеих группах больных не выявлено достоверных отличий ПМ_{исх} и ПМ_{макс} от показателей условно здоровых участников. Аналогичная картина наблюдалась и для амплитуд колебаний кровотока в диапазонах кардио- и респираторного ритмов в покое и после прекращения окклюзии. В 1-й и 2-й группах больных обнаружено отсутствие достоверных изменений соответствующих параметров по сравнению с контрольной группой. Напротив, в диапазоне миогенной активности обнаружено достоверное двукратное снижение амплитуд колебаний в покое и после прекращения окклюзии в 1-й группе (с бронхиальной обструкцией) по

сравнению с контрольной ($p=0,043$; $p=0,031$), в то время как во 2-й группе больных (без обструкции) данные показатели достоверно не отличались от соответствующих параметров условно здоровых испытуемых (табл. 2). В диапазоне нейрогенной активности амплитуда колебаний в покое в 1-й группе больных также достоверно двукратно уменьшалась по сравнению с контрольной группой ($p=0,031$), в то время как во 2-й группе больных не обнаружено достоверных отличий данного параметра от такового в контроле (см. табл. 2). В ответ на кратковременную ишемию амплитуды колебаний в диапазоне нейрогенной активности у больных обеих групп достоверно не отличались относительно соответствующих параметров в контрольной группе (см. табл. 2). В диапазоне эндотелиальной активности амплитуды колебаний в покое и после прекращения окклюзии в 1-й группе больных были достоверно в два раза ниже по сравнению с соответствующими показателями у условно здоровых испытуемых ($p=0,037$; $p<0,001$), в то время как у больных 2-й группы достоверных отличий не обнаружено (см. табл. 2).

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования у больных БА 1-й группы (с обструкцией дыхательных путей) было

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров микроциркуляции в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные бронхиальной астмой	
		1-я группа (n=11)	2-я группа (n=9)
A(M)	0,30±0,07	0,18±0,06*	0,18±0,02
A(M) _{макс}	1,18±0,21	0,57±0,08*	0,99±0,15
A(N)	0,26±0,03	0,17±0,04*	0,20±0,04
A(N) _{макс}	0,72±0,13	0,42±0,07	0,61±0,09
A(E)	0,25±0,05	0,12±0,03*	0,15±0,04
A(E) _{макс}	0,64±0,12	0,17±0,02*	0,29±0,04

Примечание. В таблице представлены средние значения ± стандартная ошибка. * — $p<0,05$ относительно контрольной группы.

выявлено достоверное двукратное уменьшение значений $A(M)$ и $A(M)_{\text{макс}}$, $A(N)$, $A(E)$ и $A(E)_{\text{макс}}$ относительно соответствующих параметров в контрольной группе. У больных 2-й группы без признаков бронхиальной обструкции не обнаружено достоверных изменений исследуемых параметров кожного периферического кровотока.

Обсуждение основного результата исследования

В отдельных исследованиях показано усиление кровотока в микрососудистом русле бронхов у больных БА относительно здоровых добровольцев [5, 6]. Также у больных БА даже с умеренной и средней тяжестью заболевания наблюдались значительное увеличение числа сосудов и/или процента сосудистой площади, а также увеличение размеров капилляров в бронхах [7, 14, 15]. Исходя из этого, усиление бронхиального кровотока, вероятно, обусловлено расширением артериол и увеличением числа сосудов и размеров капилляров. При бронхиальной астме воспаление носит распространенный характер и сопровождается изменениями различных системных реакций организма (например, эндотелиальной дисфункцией), что может оказывать существенное влияние на параметры периферической микрогемодинамики.

Настоящее исследование показало отсутствие достоверных отличий перфузии кожи кровью у всех пациентов с БА по сравнению со здоровыми добровольцами как в покое, так и в ответ на кратковременную локальную ишемию. Полученный результат может свидетельствовать о сохранении нормального кровоснабжения и резерва микрососудистого русла кожи в ответ на кратковременную ишемию у данных больных. Однако, несмотря на то, что у больных БА перфузия кожи кровью не изменяется относительно контрольной группы, в настоящем исследовании выявлено изменение систем регуляции периферического кровотока у больных БА с выраженной обструкцией.

Так как обследуемые больные БА различались по состоянию функции внешнего дыхания на момент исследования, была проанализирована зависимость параметров периферической микрогемодинамики от $ОФВ_1$ — показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, бронхоконстрикции или бронходилатации при БА [16]. Была проверена гипотеза о том, что степень бронхиальной обструкции может влиять на исследуемые параметры кожного периферического кровотока у больных БА. Отсутствие достоверных изменений значений $PM_{\text{исх}}$ и $PM_{\text{макс}}$, $A(C)$ и $A(C)_{\text{макс}}$, $A(R)$ и $A(R)_{\text{макс}}$ у больных БА обеих групп по сравнению с соответствующими параметрами в контрольной группе может свидетельствовать о том, что выраженность обструкции дыхательных путей не влияет на вышеперечисленные показатели. Напротив, такие показатели, как $A(M)$ и $A(M)_{\text{макс}}$, $A(N)$, $A(E)$ и $A(E)_{\text{макс}}$, значительно снижались у больных с обструкцией (1-я группа) относительно соответствующих показателей в контрольной группе, в то время как у больных без обструкции (2-я группа) не выявлено достоверных отличий данных параметров по сравнению с условно здоровыми испытуемыми. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных БА выраженная обструкция дыхательных путей сопровождается подавлением миогенной, нейрососудистой и эндотелиальной функций микрососудов кожи.

В последнее десятилетие отмечается, что у больных уже на ранних стадиях БА с невыраженной бронхиальной обструкцией и артериальной гипоксемией развивается эндотелиальная дисфункция [17–19]. Существует мнение, что при обострении заболевания к

повреждению эндотелия сосудов приводит даже кратковременная гипоксия с одновременным воздействием воспалительных агентов и бактериальных эндотоксинов [18–20]. В исследованиях показано, что при БА, несмотря на повышенный исходный уровень микрососудистого кровотока в слизистой оболочке дыхательных путей, наблюдается значительная аномальная сосудистая реактивность в сторону снижения бета2-адренергической вазодилаторной чувствительности и повышения α -адренергической вазоконстрикторной чувствительности [5, 21, 22]. Некоторые ученые [23] предполагают наличие аномальной эндотелийзависимой вазодилатации (эндотелиальной дисфункции) у больных БА. Наблюдаемое в нашем исследовании уменьшение $A(E)$ и $A(E)_{\text{макс}}$ может свидетельствовать о снижении сосудодвигательной функции эндотелия микрососудистого русла кожи у больных БА в сторону подавления вазодилаторной функции эндотелия.

Кроме того, полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что нарушение функционирования эндотелия (эндотелиальная дисфункция) у больных БА носит системный характер и наблюдается не только в сосудах дыхательных путей, но и в других сосудистых регионах, в частности в микрососудистом русле кожи верхних конечностей.

Выявленное уменьшение $A(N)$ у больных БА с обструкцией, по-видимому, может быть объяснено изменением регуляции автономных нервов в сторону подавления нейрососудистой функции. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Показано, что у больных БА наблюдается автономная нервная дисфункция дыхательных путей, которая играет главную роль в патогенезе бронхиальной обструкции и гиперчувствительности гладкомышечных клеток дыхательных путей [24]. В частности, авторы отмечают, что при астме усиливается обструкция дыхательных путей, опосредованная холинергическими нервными волокнами, а также имеет место изменение регуляции нехолинергических нервов в дыхательных путях [24, 25].

Известно, что на гладкомышечные клетки стенок сосудов оказывают влияние различные нейрогенные и гуморальные факторы [23, 24, 26]. По-видимому, наблюдаемое уменьшение значений $A(M)$ и $A(M)_{\text{макс}}$ у больных с обструкцией дыхательных путей (1-я группа) может быть связано как с подавлением спонтанной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки, так и с изменением нейрогенной и эндотелиальной регуляции гладкомышечного тонуса.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют заключить, что изменения амплитуд колебаний кровотока в микрососудистом русле кожи в частотных диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности более выражены у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, участники исследования — пациенты с БА — находились в состоянии ремиссии. Результаты исследуемых параметров периферического кровотока кожи у пациентов с астмой в острой стадии могут отличаться от таковых у пациентов в состоянии ремиссии. Во-вторых, длина ЛДФ-сигналов после прекращения кратковременной ишемии составляла 6 мин. Это связано с тем, что в данном исследовании участвовали пациенты с серьезной дыхательной патологией, которым трудно длительное время находиться в неподвижном

положении во время регистрации. Таким образом, выбранная длительность регистрации была оптимальной для данных пациентов.

Заключение

У пациентов с БА были выявлены достоверные изменения в миогенной, нейрогенной и эндотелиальной системах регуляции кожного кровотока. Показано, что у больных БА с бронхиальной обструкцией в покое достоверно двукратно снижаются амплитуды колебаний кровотока в диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности по сравнению с условно здоровыми добровольцами. Кроме того, в данной группе в ответ на кратковременную ишемию амплитуды колебаний в диапазонах миогенной и эндотелиальной активности также двукратно снижаются относительно контроля. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении систем регуляции периферического кровотока в частотных диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности. Полученный результат подтверждает гипотезу о том, что воспаление при БА локализуется не только в бронхах, а носит системный характер и сопровождается изменениями различных системных реакций организма (например, эндотелиальной дисфункцией), что и может

быть выявлено при исследовании периферического кровотока. У больных 2-й группы без признаков бронхиальной обструкции не было выявлено достоверных изменений в системах регуляции кожной микрогемодинамики. Таким образом, можно предположить, что выявленные изменения в микроциркуляторном кожном кровотоке у больных 1-й группы связаны с выраженностью бронхиальной обструкции.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 16-15-00248).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования за их время, усилия и сотрудничество.

ЛИТЕРАТУРА

- Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):48–59. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.006.
- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA). 2016 GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Ходюшина И.Н., Урясьев О.М. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* — 2011. — №2. — С. 22. [Khodyushina IN, Uryasyev OM. Changes of hemodynamics in the patients bronchial asthma. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2011;(2):22. (In Russ).]
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии // *Терапевтический архив.* — 2012. — Т.84. — №3. — С. 5–11. [Chuchalin AG. Bronchial asthma: new prospects in therapy. *Ter Arkh.* 2012;84(3):5–11. (In Russ).]
- Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, et al. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):153–156. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9712141.
- Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):229–233. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9607066.
- Zanini A, Chetta A, Imperatori AS, et al. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD. *Respir Res.* 2010;11(1):132. doi: 10.1186/1465-9921-11-132.
- Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(7):373–384. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(1):370–372. doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Tankanag AV, Chemeris NK. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. *Phys Med Biol.* 2009;54(19):5935–5948. doi: 10.1088/0031-9155/54/19/018.
- Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human. *Microvasc Res.* 2010;80(1):58–64. doi: 10.1016/j.mvr.2010.03.010.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46(10):1230–1239. doi: 10.1109/10.790500.
- Hashimoto M, Tanaka H, Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD. *Chest.* 2005;127(3):965–972. doi: 10.1378/chest.127.3.965.
- Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax.* 2001;56(12):902–906. doi: 10.1136/thorax.56.12.902.
- National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert panel report 2.* NIH Publication; 1997. 148 p.
- Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):451–462. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.047.
- Mak A, Kow NY. Imbalance between endothelial damage and repair: a gateway to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int.* 2014;2014:178721. doi: 10.1155/2014/178721.
- Xiao L, Liu Y, Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(3):317–325. doi: 10.1152/ajpheart.00182.2013.
- Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19(2):91–104. doi: 10.1089/1079999099314234.

21. Brieva JL, Danta I, Wanner A. Effect of an inhaled glucocorticosteroid on airway mucosal blood flow in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):293–296. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9905068.
22. Brieva J, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol (1985).* 2001;90(2):665–669.
23. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1344–1351. doi: 10.1164/rccm.201001-0038PP.
24. Canning BJ, Woo A, Mazzone SB. Neuronal modulation of airway and vascular tone and their influence on nonspecific airways responsiveness in asthma. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:108149. doi: 10.1155/2012/108149.
25. Mitchell RW, Ruhlmann E, Magnussen H, et al. Passive sensitization of human bronchi augments smooth muscle shortening velocity and capacity. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 1):L218–222.
26. Westcott EB, Segal SS. Perivascular innervation: a multiplicity of roles in vasomotor control and myoendothelial signaling. *Microcirculation.* 2013;20(3):217–238. doi: 10.1111/micc.12035.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тихонова Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной нейробиологии Института биофизики клетки РАН

Адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3, тел.: +7 (496) 773-91-98,

e-mail: irinka_ti27@mail.ru

Косякова Нинель Ивановна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по научной работе, заведующая отделением иммунологии и аллергологии Больницы Пушкинского научного центра РАН

Адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3, тел.: +7 (496) 7730933,

e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

Танканаг Арина Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной нейробиологии Института биофизики клетки РАН

Адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3, тел.: +7 (496) 7739198, e-mail: tav@icb.psn.ru

Чемерис Николай Константинович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной нейробиологии Института биофизики клетки РАН

Адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3, тел.: +7 (496) 7739412, e-mail: nkc@inbox.ru