

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

БЕРЕЖАНСКИЙ Павел Вячеславович

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА  
В ОЦЕНКЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

14.01.08 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

МЕЛЬНИКОВА Ирина Михайловна

Иваново — 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Введение .....   | 4  |
| Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ                         |    |
| ОБ УЧАСТИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ                    |    |
| В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР              |    |
| ЛИТЕРАТУРЫ) .....  |    |
| 1.1. Современные способы оценки состояния микроциркуляции  |    |
| и их диагностическое значение при бронхиальной астме ..... | 11 |
| 1.2. Влияние нейрорегуляторных механизмов на систему       |    |
| микроциркуляции при бронхиальной астме .....               | 19 |
| 1.3. Провоспалительные маркеры в процессах                 |    |
| микроциркуляции при аллергических заболеваниях             |    |
| респираторного тракта .....                                | 23 |
| Глава 2. СОСТАВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ                        |    |
| И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                |    |
| 2.1. Состав обследованных детей .....                      | 29 |
| 2.2. Методы исследования .....                             | 32 |
| 2.2.1. Общепедиатрические методы обследования .....        | 32 |
| 2.2.2. Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа ....    | 35 |
| 2.2.3. Определение уровня общего иммуноглобулина Е         |    |
| в сыворотке крови .....                                    | 38 |
| 2.2.4. Определение содержания фактора некроза опухоли      |    |
| альфа .....  | 38 |
| 2.2.5. Определение содержания молекул межклеточной         |    |
| адгезии 1 типа .....                                       | 40 |
| 2.2.6. Оценка показателей variability сердечного           |    |
| ритма .....  | 40 |

|   |     |
|---|-----|
| 2.2.7. Статистическая обработка результатов<br>исследования .....   | 41  |
| Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ<br>ДЕТЕЙ .....  | 43  |
| Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ,<br>ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ<br>ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ .....  | 55  |
| 4.1. Особенности микроциркуляторных показателей<br>у практически здоровых детей .....   | 55  |
| 4.2. Особенности микроциркуляторных показателей<br>у детей, перенесших обструктивный бронхит .....  | 57  |
| 4.3. Уровень фактора некроза опухоли, экспрессии молекул<br>межклеточной адгезии 1 типа, общего иммуноглобулина Е<br>у детей, перенесших острый обструктивный бронхит ..... | 69  |
| 4.4. Особенности вариабельности сердечного ритма<br>у обследованных детей .....   | 72  |
| Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ<br>МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ,<br>ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ .....   | 75  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 90  |
| ВЫВОДЫ .....  | 108 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....   | 110 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....   | 111 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 112 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....  | 138 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....  | 142 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических бронхолегочных заболеваний детского возраста, представляя серьезную медико-социальную и экономическую проблему [9, 26, 60, 91, 97]. Особенно сложная задача — диагностика БА у детей первых лет жизни, поскольку ряд современных диагностических методов у них в силу возраста неприменим [6, 14, 57, 74].

Система микроциркуляции является важным патогенетическим звеном в формировании и течении многих заболеваний, в том числе БА, в связи с этим весьма перспективны методы объективной оценки её изменений [22, 65, 78, 95, 117, 208]. Одним из современных способов прямой визуализации состояния микроциркуляторного русла является компьютерная биомикроскопия капилляров. Этот неинвазивный метод позволяет проводить детальную оценку состояния всех основных звеньев системы микроциркуляции, кроме того он применим у детей грудного и раннего возраста [54, 167, 157]. В то же время научные исследования в этом направлении единичны.

В основе БА лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, тесно связанное с бронхиальной гиперреактивностью [14]. При этом характерное для данной патологии персистирующее воспаление сопровождается экспрессией в кровяном русле фактора роста нервов, фактора некроза опухоли альфа, молекул межклеточной адгезии 1 типа, L-селектина, что запускает череду нарушений в микроциркуляторном русле, сопровождающихся изменением внутрисосудистых, реологических характеристик кровотока [23, 32, 185, 205].

Большую роль в нарушении сосудистого тонуса могут играть также нейрогенные механизмы на фоне перинатального повреждения центральной

нервной системы. Имеются сведения о том, что при перинатальной патологии центральной нервной системы поражаются надсегментарные центры, находящиеся под влиянием коры головного мозга, что вызывает нарушение тонкой регуляции и координации деятельности вегетативной нервной системы [12, 98, 125].

Данные о значении вышеперечисленных факторов в формировании БА в грудном и раннем детском возрасте немногочисленны и противоречивы [18, 80, 84]. В то же время исследование этих патогенетических звеньев заболевания может качественно повысить оценку прогноза. В связи с этим дальнейшие исследования в данном направлении актуальны и перспективны.

**Цель научного исследования** — выявить характер микроциркуляторных изменений у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, для обоснования дополнительных объективных критериев прогноза формирования у них бронхиальной астмы.

### **Задачи научного исследования**

1. Дать клинико-функциональную характеристику детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, с учетом отягощенности аллергоанамнеза.
2. Выделить особенности изменений капиллярного русла у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, с учетом наличия у них в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза.
3. Установить взаимосвязи изменений капиллярного русла с клинико-функциональными характеристиками у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте.

4. Сравнить характер изменений микроциркуляторного русла у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, и у пациентов при сформировавшейся бронхиальной астме.
5. Выделить дополнительные объективные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших в грудном и раннем возрасте острый обструктивный бронхит.

### **Научная новизна исследования**

Выделены особенности микроциркуляторных изменений у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза и наличия при рождении перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза 1, 2 степени тяжести. Показана значимость перинатального поражения центральной нервной системы в возникновении изменений декомпенсаторной направленности в капиллярном русле у этих пациентов.

Выявлена сопряженность микроциркуляторных изменений капиллярного русла у детей с бронхиальной астмой в грудном и раннем возрасте с возрастом дебюта бронхиальной обструкции, степенью отягощенности аллергоанамнеза, наличием дисрегуляции вегетативной нервной системы и иммунологическими показателями внутрисосудистой адгезии.

Обоснована возможность прогноза формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте до 3 лет, перенесших острый обструктивный бронхит, на основании дополнительных объективных критериев в совокупности с клинико-анамнестическими данными изменений параметров микроциркуляторного русла, выявляемых методом компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа.

## **Практическая значимость научного исследования**

Определены микроциркуляторные показатели и их критические значения для оценки прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте: увеличение диаметра венозной части капилляров с 41,85 мкм и более; уменьшение артериоло-венулярного коэффициента с 0,244 усл. ед. и менее; увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров с 10,0 усл. ед. и более.

Обоснована целесообразность использования метода компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, для выделения группы риска с целью проведения у них профилактических и гипоаллергенных мероприятий.

Разработаны нормативы для оценки состояния микроциркуляторного русла методом компьютерной биомикроскопии капилляров ногтевого ложа у детей грудного и раннего возраста.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Дети, перенесшие острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте, на фоне отягощенного аллергоанамнеза имеют более ранний дебют бронхообструкции, большую частоту перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза, высокий индекс респираторной заболеваемости без повышения температуры тела, высокую частоту встречаемости биологических и социальных факторов риска, что сочетается с более значимыми изменениями терминального отдела микроциркуляторного русла и объясняет высокую частоту (у 3/4 детей) формирования у них бронхиальной астмы.

2. У детей, перенесших острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза, особенно при сочетании с отягощенным аллергоанамнезом, отмечается выраженное ремоделирование капиллярного русла, а также преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.
3. Для детей, сформировавших бронхиальную астму в возрасте до 3 лет, характерны стойкие, значимые изменения в капиллярном русле в виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров, что может быть использовано в целях диагностики и прогнозирования развития заболевания.
4. Дополнительные прогностические критерии (увеличение диаметра венозной части капилляров; уменьшение артериоло-венулярного коэффициента; увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров) в сочетании с клинико-anamнестическими данными повышают достоверность прогноза развития бронхиальной астмы у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на методических совещаниях кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2010); в конкурсе Фонда содействия развитию малых форм предпринимательства в научно-технической сфере (победитель программы УМНИК (Ярославль, 2011)); на Российской научно-практической



конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Сургут, 2013); IX Международной конференции «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, 2013); областной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию ЯГМА «Актуальные проблемы детской пульмонологии» (Ярославль, 2014); Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Пермь, 2014); XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); на конкурсе молодых ученых XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014).

### **Внедрение результатов исследования**

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках программы Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России по совершенствованию пульмонологической помощи детям.

Результаты исследования внедрены в работу государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 8», педиатрического отделения детской поликлиники № 1; государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1», педиатрического отделения детской поликлиники № 1; государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская поликлиника № 3», лечебно-профилактического отделения № 2; используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре госпитальной педиатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессио-

нального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при чтении лекций, проведении практических занятий со студентами 6 курса педиатрического факультета по дисциплине «Детские болезни» при изучении тем: «Бронхообструктивный синдром у детей», «Респираторные аллергозы у детей».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликована 31 работа, в том числе 3 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, подана 1 заявка на патент (получено уведомление о положительном результате формальной экспертизы. Заявка № 2014116924/14 (026674) от 28.04.2014. «Способ прогнозирования формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит»).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания состава обследованных больных и методов исследования, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и 2 приложений. Список литературы включает 249 источников, из них 98 отечественных и 151 иностранный. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 18 рисунками и 4 клиническими примерами.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ УЧАСТИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Современные способы оценки состояния микроциркуляции и их диагностическое значение при бронхиальной астме**

Аллергические заболевания респираторного тракта представляют одну из наиболее актуальных проблем детской пульмонологии, так как, несмотря на улучшение лечебно-диагностических подходов, число больных остается весьма значительным [14, 26, 62, 74, 93]. БА — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей [14, 101]. Около 300 миллионов человек во всем мире страдают от БА. Предполагается, что к 2020 г. более чем 100 миллионам человек будет установлен данный диагноз [106]. Заболеваемость БА резко возросла в промышленно развитых странах в течение последних пятидесяти лет [127, 133]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно констатирует около 250 000 летальных исходов от БА, в основном в странах с низким и средним уровнем жизни [124, 236].

Аллергические заболевания респираторного тракта причиняют значительные страдания и существенным образом влияют на социальную и физическую активность детей и их родителей [141]. Кроме того, данная группа заболеваний является причиной значительных финансовых затрат со стороны как пациента, так и государства. Прямые и косвенные расходы на диагностику и лечение аллергических заболеваний респираторного тракта в США, по данным за 2009 г., превысили 4,5 млрд долларов [112, 113, 200].

Подчеркнем, что у детей первых лет жизни ввиду чрезвычайно сходной клинической картины дифференциальный диагноз обструктивных форм брон-

хитов (бронхиолита и, особенно, обструктивного бронхита) и БА сложен. А в ряде случаев повторные эпизоды бронхиальной обструкции у детей могут быть обусловлены наличием инородного тела в трахее или бронхах, нарушением центральной регуляции дыхания, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, муковисцидозом, врожденными и наследственными заболеваниями легких, опухолями дыхательных путей, сдавлением органов средостения при тимомегалии, аномальных сосудистых трансформациях, аномалиями пищевода, диафрагмальной грыжей и т. д. Не случайно в международном согласительном документе GINA («Global Initiative in Asthma») раздел о БА детского возраста справедливо помещен в рубрике «Случаи, особенно трудные для диагностики» [34, 55, 61].

БА представляет собой многофакторное заболевание, в развитии которого играют роль многие факторы [70, 89, 110]. Изучение механизмов формирования заболевания позволит повысить эффективность ранней диагностики, лечения и профилактики. И, как результат, улучшит качество жизни детей и их родителей.

Микроциркуляторные механизмы имеют важное патогенетическое значение в развитии аллергического воспаления, в том числе при БА [85], в связи с чем весьма перспективны методы их объективной оценки [21, 28, 78, 95, 117, 208, 246]. В понятие микроциркуляции включают перемещение жидкости между кровеносными и лимфатическими капиллярными сетями по внутриклеточным системам, трансмембранный обмен газами, субстратами и продуктами метаболизма, сигнальными молекулами [87, 245].

К методам оценки микрогемодинамики относятся: прямое наблюдение (капилляроскопия, капиллярография) с использованием и без использования флюоресцентных красок, флюорометрия (химический метод), лазерная доплеровская флоуметрия (определение сдвигов фотонов, рассеивающихся на динамических неоднородных частицах) и реография, полярографическое исследование локального объема кровотока по клиренсу водорода, методы лучевой ди-

агностики (метод меченых микросфер, клиренс радионуклидов, микросцинтиграфия), спектр-интерференционный метод (определение дифракции непрерывной волны в случайно неоднородной среде), фотоплетизмография, инфракрасная локальная спектроскопия и др. Применение многих из перечисленных методик остается очень трудоемким, потому ограничено в использовании, а результаты не всегда достаточно информативны.

Одним из высокоинформативных методов является прямая визуализация микроциркуляции [1, 3, 157, 199]. Но до сих пор сохраняется много нерешенных вопросов в морфологии и функционировании капилляров у детей, что важно для своевременной диагностики и эффективного лечения микроциркуляторных нарушений [163, 221]. Хорошо продуманные, неинвазивные и информативные исследования особенно необходимы в педиатрической практике [222].

Сложность патогенеза микроциркуляторных нарушений требует применения достаточно чувствительных методов диагностики степени расстройства капиллярного кровотока и сопряженных изменений в микрососудах артериального и венозного звеньев микроциркуляторного русла [42].

В последние годы научный интерес к вопросам микроциркуляции возрос. Это связано с появлением новых доступных технических возможностей [246]. Всё чаще внедряются методики исследований, основанные на компьютерных технологиях, что способствует продвижению современных высокочувствительных методов исследования микроциркуляции в клиническую практику [63]. Современные системы анализа позволяют получать статические и динамические характеристики кровотока [119]. Среди этих методов — компьютерная капилляроскопия ногтевого валика, компьютерная TV-микроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока, а также слизистой оболочки полости рта, пищевода и бронхов [42, 249]. Использование программного обеспечения позволяет, во-первых, увеличить контрастность и четкость изображения, а во-вторых, визуализировать локальные особенности микроциркуляции [129, 179, 228]. А. Needles и V. Daeichin (2012) разработали систему оценки микро-

циркуляции, которая обеспечивает соответствующее разрешение для малых анатомических структур, которыми являются капилляры. Система создает единое субгармоническое изображение, состоящее из последовательно принимаемых данных и их фильтрации, в отличие от других систем, которые предоставляют гармонические изображения (принимаемые данные не суммируются и не фильтруются) [201]. Y. M. Sheng и R. J. Xiu (2012) предложили принципиально новую компьютерную технологию оценки капиллярного русла — «VasTrack», в основе которой используется «искусственный интеллект» [220].

В. С. Fry, J. Lee (2012) разработали современный метод оценки состояния микроциркуляторной сети организма на основе анализа пограничных отделов системы микроциркуляции, доступных для объективизации, и доказали его эффективность на экспериментальных моделях. Метод заключается в прогнозировании патологических изменений микроциркуляторного русла с учетом ограниченного объема информации от отдельных участков системы микроциркуляции. Капиллярное русло, с математической точки зрения, представляет собой неопределенную линейную систему, на основе законов которой разработан алгоритм оценки и прогноза функциональных изменений микроциркуляторной сети. Метод в настоящее время апробируется, относительная ошибка составляет менее 10% [151].

Одним из перспективных современных методов оценки системы микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [44, 75, 218]. Данный способ основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим сигналом и анализе частотного спектра монохроматического сигнала, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов. Получаемый сигнал характеризует кровоток в кожных микрососудах, в объеме 1,0–1,5 мм<sup>3</sup> ткани. Результат ЛДФ — интегральная информация о значительном количестве эритроцитов (около  $3,4 \times 10^4$ ), расположенных одновременно в исследуемом объеме ткани. Выбор объекта исследования непосредственно определяется задачами функциональной диагностики в каждом конкретном

случае. Чаще всего для ЛДФ используют кожный покров в области пальцев кисти либо стопы, а также в нижней трети предплечья или голени [43]. Исследования в этом перспективном направлении немногочисленны.

Несмотря на большое число методик по оценке витального микрокровотока, единственным способом, который позволяет получить достоверную информацию о характере кровотока в питающих кожу капиллярах, является капилляроскопия. Наблюдение капилляров через кожу человека без ее повреждения дает важную информацию о динамических эффектах, которую нельзя получить непрямыми методами [121, 164]. Объектами капилляроскопических исследований могут быть бульбарная конъюнктивa, ногтевое ложе, губы, десны, язык. Слизистая оболочка глаза позволяет проводить детальную оценку состояния всех звеньев микроциркуляции [155]. Недостатком метода являются артефакты, которые обусловлены подвижностью глазного яблока, что, в свою очередь, делает практически невозможной стабильную регистрацию гемодинамических характеристик микрокровотока [16, 121].

Еще в 1912 г. W. P. Lombard доказал возможность изучения физиологических процессов в капиллярах ногтевого ложа. Капилляроскопия сосудов ногтевого валика отражает функцию микрососудов в других отделах тела [35, 218]. Витальная микроскопия позволяет практически расширить представления о многих патологических процессах, происходящих в «функциональных единицах циркуляции». Этот метод, простой и неинвазивный, обеспечивает моментальную визуализацию микроциркуляции, давая четкое представление о микрососудистых нарушениях при различной патологии [163, 228]. Микроскопия сосудов ногтевого ложа дает возможность осуществить детальный анализ состояния всех отделов капиллярного русла, в том числе особенностей микрокровотока и состояния периваскулярного пространства.

M. Hudson et al. (2010) провели независимую оценку качества и объективности микроскопии ногтевого ложа, доказав ее объективность. По мнению авторов, данная методика может быть рекомендована для использования в

многоцентровых клинических исследованиях [214]. К числу преимуществ биомикроскопии ногтевого ложа также относится доступность объекта исследования, наличие морфологического субстрата, не связанного со специфическими органами функциями, хорошая контрастируемость между микрососудистым руслом и периваскулярным пространством [66, 95, 167]. Доказано, что изменения капилляров, которые наблюдаются при проведении капилляроскопии ногтевого валика, также происходят и в микрососудах дыхательных путей, в том числе при бронхиальной астме [161, 162].

В результате экспериментального исследования 3D-визуализации капилляров было отмечено, что именно у края ногтевого ложа капилляры ориентированы в сторону роста ногтевой пластинки и имеют четкую организационную структуру, что благоприятствует проведению оценки микроциркуляции в этой области и дает возможность установить нарушение архитектоники микрососудов при различной патологии [197].

Отметим, что имеющиеся современные стандарты исследования и варианты классификации изменений микроциркуляции не применимы у детей грудного и раннего возраста [48, 94]. Все это диктует необходимость доработки методов анализа показателей микроциркуляции у детей грудного и раннего возраста, в частности с БА [208].

Микроциркуляторные изменения играют ключевую роль в патогенезе развития БА [146]. Воспалительные медиаторы вызывают «микрососудистые утечки» с экссудацией плазмы в дыхательные пути [150, 159]. Острые утечки белков плазмы вызывают утолщение наполненной и отечной стенки дыхательных путей, а в результате сужение их просвета. Кроме того, плазма проходит через поврежденный внутрисосудистыми факторами эпителий, адсорбируется в просвет дыхательных путей. Плазменные экссудации приводят к нарушению целостности эпителия, образуя порочный круг, и его присутствие в просвете уменьшает клиренс слизи [160]. Вместе эти эффекты способствуют обструкции дыхательных путей [123]. Было доказано, что у больных



аллергическими заболеваниями респираторного тракта, в частности аллергическим альвеолитом, имеются значительные нарушения микроциркуляции, прогрессирующие при активном воспалении в интерстициальной ткани [47]. Отмечено, что морфофункциональные изменения кровеносных сосудов у больных БА тесно связаны с нарушениями структуры дыхательных путей и вентиляционной функции легких [82]. Имеется мнение, что функциональные изменения микроциркуляции в дыхательной системе сопровождают развитие БА, а степень их выраженности определяет прогноз заболевания [11, 45].

В настоящее время установлено, что нарушение регуляции на уровне микрососудов влияет на особенности протекания воспалительного процесса и гиперреактивность дыхательных путей. Микроциркуляторные изменения сосудистого генеза являются критическими факторами патофизиологических нарушений у больных БА [206, 229]. При сцинтиграфии легких выявлено резкое изменение качественных характеристик микрокровотока, свидетельствующих о его нарушении при БА [50]. Л. П. Воронина и др. (2006) установили высокую информативную ценность исследования микроциркуляции с помощью метода ЛДФ у лиц с БА, которая заключается в выявлении изменений гемодинамического типа микроциркуляции в сторону увеличения спастико-стазических, стазических и застойных проявлений. При проведении компьютерной капилляроскопии сосудов ногтевого ложа эти гемодинамические нарушения проявляются в виде повышенного депонирования крови в микрососудах и увеличения периваскулярной зоны.

Отмечено, что состояние микроциркуляторного русла при БА значительно отличается в активную фазу заболевания и в ремиссию, что характеризуется изменением в первую очередь формы и извитости капилляров (в фазу ремиссии), артериоло-веноулярного коэффициента (в острую фазу). По мнению исследователей, выявленные нарушения архитектоники микрососудистого русла, свойственные острой фазе аллергического воспаления, могут наблюдаться на этапе доклинических проявлений астмы [117, 208].

W. W. Yan, Y. Liu (2010), используя принципы лагранжевой механики, установили, что именно изменения архитектоники сосудов в виде извитости способствуют созданию больших одновременных связей между факторами адгезии и эндотелием [248]. C. Verdant и D. DeBacker (2005) отмечают длительное сохранение изменений на уровне микроциркуляции у пациентов с неполной ремиссией БА (неравномерность калибра артериол и венул, нарушение барьерной функции капилляров, изменение артериоло-венулярного коэффициента и др.) [239].

Ангиогенез является неотъемлемым процессом в развитии аллергического воспаления [100, 108, 165, 189, 198, 238, 212]. Это сложная и высокоорганизованная серия нескольких событий, в том числе пролиферации, миграции, прорастания и образования сосудистых эндотелиальных клеток [204]. Известно также, что в патогенезе развития БА важными элементами являются ремоделирование и гиперваскуляризация в стенке бронхов, которые в совокупности приводят к утолщению стенки дыхательных путей [123, 130, 139, 142, 211].

В эксперименте были установлены качественные и количественные признаки ремоделирования сосудов при БА [108, 161, 241]. Доказано, что ремоделирование микрососудов проявляется в виде изменения формы капилляров и появления новых коллатералей, а количественная трансформация соотношения факторов роста и молекул адгезии играет важную роль в патогенезе БА. Так, при биомикроскопии капилляров ногтевого ложа обнаружены изменения в виде неравномерности калибра артериол и венул с нарушением барьерной функции капилляров [226]. Математическое моделирование дыхательных путей показало, что величина сосудистого ремоделирования стенки дыхательных путей вносит существенный вклад в их гиперчувствительность, характерную для БА [247].

В 1960 г. M. S. Dunnill показал, что пациенты с БА, умершие от острых эпизодов, имели увеличенное капиллярное русло в стенке дыхательных путей [143]. Позже было признано, что увеличение кровоснабжения в них наблюдается не только у пациентов с тяжелой БА, но и у лиц с легкой формой заболе-

вания [165, 189]. При изучении бронхиального биоптата, полученного от больных тяжелой БА, отмечено, что увеличение плотности сосудистой сети более выражено у детей с персистирующей обструкцией дыхательных путей, чем у детей без стойких обструкций [231]. Однако гистологические методы оценки микроциркуляции в дыхательных путях являются инвазивными и трудно воспроизводимыми [132, 144].

При бронховидеоскопии сверхвысокого разрешения выявлено, что процесс гиперваскуляризации затрагивает все уровни респираторного тракта (бронхи, трахея). Было установлено, что в стенке бронхиального дерева существуют две капиллярных сети: первая расположена в субэпителиальном пространстве, вторая — в глубокой перибронхиальной части, причем эти две системы связаны между собой сосудами, которые расположены вокруг гладких мышц [229].

Таким образом, проанализированные результаты свидетельствуют о существенной роли системы микроциркуляции в патогенезе течения, развития аллергических заболеваний респираторного тракта, в том числе БА. Однако неоднозначность имеющихся в научной литературе данных требует дальнейших исследований микроциркуляторных изменений, что имеет значение в диагностике, прогнозе БА в грудном и раннем детском возрасте.

## **1.2. Влияние нейрорегуляторных механизмов на систему микроциркуляции при бронхиальной астме**

Во главе регуляции функционирования организма стоит высшая нервная система, объединяющая отдельные патогенетические звенья развития заболеваний и обуславливающая структурное и функциональное единство, в частности при БА [68, 104, 180, 240]. Поэтому среди причин системных изменений в микроциркуляторном русле при патологии респираторного тракта ведущее

значение принадлежит нарушению нейрорегуляторных механизмов. Механизм регуляции реализуется нервно-рефлекторным путем с помощью различных нейрогуморальных факторов, сущность которых изучена в экспериментальных условиях и на сегодняшний день не подвергается сомнению [71, 86, 148, 154, 196]. Нарушению вегетативной регуляции в патогенезе БА придается большое значение [81]. В то же время роль нейрорегуляторных процессов и их взаимосвязь с системой микроциркуляции при хроническом аллергическом воспалении требует дальнейшего исследования.

Нейрогенное воспаление играет ключевую роль в патогенезе аллергических заболеваний, в частности БА [140, 209, 230]. Слизистая оболочка носа и легких имеет плотные капиллярные сети, окруженные сенсорными и вегетативными волокнами, а также содержит большое количество нейроэндокринных клеток, которые действуют синергетически, увеличивая положительный вектор аллергического воспаления [111]. Возбуждение чувствительных волокон вызывает повышенную выработку аденилатциклазы в гипофизе, активируя полипептид PАСАР, присутствующий в небольших количествах в чувствительных сенсорных нейронах, отвечающих за нейроиммунное взаимодействие при аллергическом воспалении, запуская порочный круг.

C. Deng et al. определили, что функция NPS рецепторов (нейротрансмиттеров), играющих важную роль в патогенезе развития БА и минимального персистирующего воспаления, а также отвечающих за адекватный ответ иммунных реакций в организме, более значима у европейцев. Это связано с генетическими изменениями (замена на 6-й позиции валина на лейцин) в нейропептиде S, который и вызывает активацию этих рецепторов, вследствие чего аллергической патологии респираторного тракта более подвержены этнические группы европеоидной расы [140].

Аллергические заболевания респираторного тракта изначально протекают как скрытое аллергическое воспаление с IgE-опосредованной реакцией со сложным взаимодействием между воспалительными клетками и провоспалительными нейропептидами, которые способствуют вазодилатации, особен-

но в микроциркуляторном русле, и транссудации плазмы, тем самым вызывая повышение чувствительности и изменение нейрогенного ответа на воспаление [215]. Нарушение целостности функции тканей-мишеней при аллергическом воспалении из-за возникшего отека и протеолитической активности ферментов посредством сенсорных нервных окончаний вегетативной нервной системы повышает нейрогенную воспалительную реакцию с активацией субстанции P и связанных с пептидом CGRP адгезивных и воспалительных ферментов [153]. Т. Kaise et al. в экспериментальном исследовании установили, что при удалении из слизистых носа и легких чувствительных нервных окончаний существенно снижается риск развития аллергического воспаления [177].

Медиаторы воспаления влияют на высвобождение нейротрансмиттеров и активируют афферентные нервы, ведущие к бронхоконстриктивным рефлексам [123]. Такое распространение противовоспалительного действия по дыхательным путям называется нейрогенным воспалением [115, 120, 181, 223], которое слабо проявляется при легкой БА, однако очень выражено при тяжелом течении заболевания и способствует гиперреактивности дыхательных путей [116, 242].

Анализ современных данных свидетельствует о важном значении центральной и периферической нервной системы не только в патогенезе формирования бронхообструкции, но и в развитии процессов адаптации бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем при БА [46, 188, 219]. Нарушение регуляции со стороны вегетативной нервной системы относится к ее обоим звеньям (адрен- и холинэргическому), а обеспечение вегетативного баланса способствует поддержанию достигнутого уровня компенсации, достаточного кровотока на периферии и адекватного бронхиального тонуса [79].

В норме тонус бронхиальной гладкой мускулатуры регулируют преимущественно парасимпатические волокна блуждающего нерва. При этом симпатическая нервная система играет незначительную роль, которая возрастает на начальном этапе формирования БА [38]. Симпатическая активность увеличивается с целью уменьшения бронхоспазма, но она не в состоянии

управлять бронхоспазмом из-за незначительной иннервации гладкой мускулатуры дыхательных путей. Тем самым дилатация сосудов и бронхов, которую вызывает симпатическая нервная иннервация в начальной стадии развития БА, приносит большой вклад в развитие патофизиологических проявлений на стадии формирования заболевания [188].

Многочисленные исследования показывают, что спектральный анализ сердечного ритма позволяет косвенно судить о состоянии надсегментарных структур мозга [236]. Индикатором адаптационно-приспособительной деятельности организма является система кровообращения, как центральная, так и периферическая. Характеристики variability сердечного ритма (ВСР) тонко отражают особенности нейровегетативной регуляции, соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы при любых стрессорных воздействиях [4, 21, 92, 104, 175, 193]. Регистрация вегетативных реакций при помощи кардиоритмографии относится к косвенным методам измерения информационных процессов мозга, связанных с регуляцией деятельности организма. По мнению А. В. Калмыковой и др., оценка ВСР позволяет определять варианты периферической дисрегуляции вегетативной нервной системы при БА, отражает особенности патологического процесса на момент обследования [38]. Отмечено, что вегетативные реакции представляют кумулятивную неспецифическую характеристику регуляторных процессов, в том числе в системе микроциркуляторного русла [37].

В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что активирование холин-, адренергической иннервации и единичных сенсорных VR1-рецепторов, являющихся представителями соматических сенсорных рецепторов в легких, приводит к стимуляции сенсорных волокон через активацию TRPA1 (белковый рецептор семейства A1) и TRPM 8 каналов (белковый рецептор подсемейства M). Затем по афферентным коллатеральным нервам формируется местный аксон-рефлекс, происходит массовый выброс сенсор-

ных нейропептидов, которые, в свою очередь, оказывают прямое воздействие на слизистую бронхов и микрососуды, вызывая их деформации и качественные внутрисосудистые изменения [19, 152, 158, 195, 202, 209].

В клиническом исследовании было показано, что антихолинергические медиаторы способствуют улучшению функции легких у пациентов с БА [210]. К. Sato et al. отметили, что у больных БА имеется тенденция к доминированию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, установленная с помощью измерения ВСП. Также выявлено, что после проведения ряда мероприятий «Senobi», включающих ряд общеукрепляющих методов лечения, направленных на активацию и стимуляцию вегетативной нервной системы, симптомы БА уменьшались [219].

Итак, данные литературы свидетельствуют о важной роли нейрогуморальной регуляции микроциркуляторных сдвигов при БА. Однако сведения о значении взаимосвязи между функциональным состоянием вегетативной нервной системой и микроциркуляторными изменениями при БА у детей немногочисленны и противоречивы, что требует дальнейших исследований.

### **1.3. Провоспалительные маркеры в процессах микроциркуляции при аллергических заболеваниях респираторного тракта**

Аллергические заболевания респираторного тракта, в частности БА, сопровождаются изменениями не только в системе микроциркуляции, но и в системе гемореологии [24, 69, 114, 126, 203, 235]. Именно ранние нарушения иммунорегуляторных систем гемостаза влияют на экспрессию атопического фенотипа у детей и являются предиктором развития иммунных реакций, инициирующих раннюю реализацию как кожных аллергических заболеваний, так и БА.

Современные методы терапии в состоянии контролировать симптомы БА, хотя они не могут нивелировать иммунные нарушения, которые характе-

ризируют аллергические заболевания. Изучение данного направления является перспективным [133].

Нарушения микроциркуляции в легких и коже конечностей у больных БА тесно взаимосвязаны с активацией плазменного и клеточного звена гемостаза со сдвигом в этих системах в сторону гиперкоагуляции [25, 96]. БА является хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется активацией Т-посредованных факторов, в том числе факторов адгезии в слизистой бронхов. Множество факторов адгезии и воспаления напрямую причастны к аллергическому иммунному ответу при БА [135].

Е. М. Klaassen et al. считают, что именно определение факторов адгезии в отсутствии альтернативных методик у детей дошкольного возраста, помогут предвидеть развитие у них БА. Авторы доказали, что уровень растворимых молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM1) ( $p = 0,02$ ) и уровень экспрессии генов ICAM1 ( $p = 0,01$ ) тесно связаны с развитием БА у детей на уровне ДНК, мРНК и белковом уровне. Экспрессия гена ICAM1 также была положительно связана с уровнем выдыхаемого растворимого ICAM1 ( $p = 0,04$ ), который в свою очередь был положительно связан с развитием БА ( $p = 0,01$ ). Учеными разработан интегративный геномный анализ определения отдельных маркеров воспаления и адгезии на ДНК, мРНК и белках у детей дошкольного возраста [175].

Минимальное персистирующее воспаление характеризуется как длительно идущий процесс воспаления (несмотря на полное отсутствие клинических проявлений) у пациентов с аллергопатологией, что сопровождается инфильтрацией легочной ткани воспалительными клетками (эозино- и нейтрофилами), а также повышенной экспрессией ICAM1 (молекула межклеточной адгезии 1 типа) и CD62L (L-селектин) в кровяном русле [33, 126, 132, 191]. При аллергическом воспалении количество лимфоцитов и эозинофилов напрямую зависит от количества ICAM1 и VCAM 1 (сосудистые васкулярные молекулы адгезии 1 типа), так как именно молекулы межклеточной адгезии



обеспечивают трансмиграцию эозинофилов и лейкоцитов через эндотелиальный барьер [99, 103, 126, 176, 213, 217, 227]. Увеличение количества ICAM1 напрямую зависит от образования различных активных форм кислорода, которые при БА продуцируются в избыточном количестве. В свою очередь ICAM1 индуцируют изменение цитоскелета белков, которые играют значимую роль в патогенезе БА [99, 131, 136, 233, 243, 244].

Отмечено, что молекулы ICAM1, TNF-alfa, CD62L и NGF (фактор роста нервов) являются факторами, которые провоцируют изменения на микрореологическом уровне, в том числе и при респираторной патологии аллергического генеза [23, 119, 174]. Доказано, что увеличение количества сосудистых молекул адгезии в дыхательных путях является важной частью патогенеза развития БА [64, 142, 166, 190, 194].

Нарушение проницаемости капилляров при аллергическом воспалении ведет к активации факторов межклеточной адгезии и макрофагального звена, что в свою очередь активизирует факторы некроза опухоли и роста нервов, кинетика которых различна [205]. Увеличение количества ICAM1 ведет к возрастанию содержания внутриклеточного кальция в эндотелиальных клетках [128, 171–173]. В свою очередь митохондриальный кальций активизирует рецепторы TNF-alfa, вызывая усиление экспрессии самих селектинов и активацию их рецепторов. ICAM1 является потенциальным фактором для целенаправленного лечения больных с тяжелой БА [107, 194].

Максимальная экспрессия сосудистой молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM1) и ICAM1 у людей с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям может наступить через неопределенный промежуток времени и сразу же вызвать мощную дегрануляцию эозинофилов в респираторном тракте и капиллярном русле [168]. Несмотря на то что экспрессия молекул адгезии на альвеолярных эпителиальных клетках выше, чем в капиллярах в несколько раз, показатель активности факторов межклеточной адгезии в капиллярном русле быстро увеличивается. Сочетание факторов адгезии с селектинами увеличивает и пролонгирует действие TNF-alfa в условиях иммуноопосредован-

ного воспаления, что стимулирует хемотаксис клеток воспаления, но препятствует их трансмиграции через эндотелий капилляров [183].

Y. N. Khor et al. (2009) установили, что вследствие повышенного содержания в крови у людей с аллергической предрасположенностью факторов ICAM2, VCAM и CD62L происходит нарушение проницаемости микрососудистого русла, что значимо для клинической манифестации заболевания [185].

В ходе исследования доказано, что уровень факторов межклеточной адгезии у пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта повышен по сравнению со здоровыми людьми, а это ведет к активации микроангиогенеза. В свою очередь это четко визуализируется при капилляроскопии: расстояние между капиллярами уменьшается, увеличивается площадь периваскулярной зоны за счет чрезвычайной проницаемости и склонности к «подтеканию» капилляров, также увеличивается артериоло-венулярный коэффициент и коэффициент извитости капилляров. Указанные критерии могут быть рекомендованы для использования в практике при наблюдении и контроле лечения аллергических заболеваний респираторного тракта [185].

Фактор роста эндотелия (VEGF) является мощным стимулятором проницаемости капилляров и ангиогенеза. Отметим, что процесс ангиогенеза является сложным и очень высокоорганизованным, состоящим из нескольких этапов, включающих пролиферацию, миграцию, сохранение и формирование трубки из сосудистых эндотелиальных клеток [108]. На сегодняшний день многочисленные исследования показали, что VEGF является критическим фактором при микрососудистых изменениях, наблюдаемых при БА [194]. Доказано, что раннее увеличение активности VEGF является важной особенностью патофизиологических нарушений при БА еще до возникновения обострения [109, 132, 165, 182, 185, 194].

Вместе с тем имеется мнение о том, что в процессе иммунологической реакции при выраженной аллергической настроенности на первое место выходит TNF-alfa [194], который является важным фактором регуляции гемостаза

у детей с БА, выполняя критическую роль в регулировании персистирующего воспалительного процесса [184]. TNF-alfa активирует сигнальные пути и патофизиологические реакции при воспалении [187]. Доказано, что TNF-alfa индуцирует экспрессию эндотелиальных клеток различных молекул, в том числе ICAM1 и VCAM1, которые необходимы для этих взаимодействий [137, 194].

В экспериментальных условиях было доказано, что именно увеличение содержания TNF-alfa способствует более активному и клинически выраженному проявлению аллергической респираторной патологии, связанной с повышением эндотелиальной и эпителиальной проницаемости. Использование антител к TNF-alfa резко снижало выраженность клинических симптомов [134]. Отмечено также, что увеличение количества TNF-alfa до развития клиники БА свидетельствует о снижении ответа на глюкокортикостероиды при первом приступе [234].

Итак, ранние нарушения в системе гемореологии у детей с atopической предрасположенностью являются предиктором развития иммунных реакций (минимального персистирующего воспаления), нарушений во всех звеньях гемостаза со склонностью к повышенной адгезивности и гиперкоагуляции, которые в свою очередь активируют целый каскад иммуно-метаболических нарушений и инициируют клиническое развитие аллергической патологии, в частности БА.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что микроциркуляторные процессы играют важную роль в развитии и течении хронического аллергического воспаления, в частности при БА, что представляет одну из серьёзных проблем не только детской пульмонологии, но и педиатрии в целом. Одним из современных методов прямой визуализации системы микроциркуляции является компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа, позволяющая проводить детальную оценку состояния капиллярного русла у детей любого возраста. Важное значение в патогенезе формирования БА у детей грудного и раннего возраста принадлежит взаимосвязи микроцир-

куляторных параметров и вегетативной нервной и иммунной систем, но, несмотря на обилие публикаций, сохраняется много нерешенных и спорных вопросов в этом актуальном направлении. Исследование вышеперечисленных патогенетических звеньев заболевания может качественно повысить эффективность дифференциальной диагностики и прогноза. Поэтому для определения прогностического значения микроциркуляторных изменений в формировании БА в грудном и раннем детском возрасте столь актуально определение микроциркуляторных параметров у детей, имеющих соответствующую предрасположенность.

## **Глава 2. СОСТАВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Состав обследованных детей**

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 8» (педиатрическое отделение детской поликлиники № 1); государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1» (педиатрическое отделение детской поликлиники № 1); государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская поликлиника № 3» (лечебно-профилактическое отделение № 2) под патронажем Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России (руководитель — профессор, доктор медицинских наук Ю. Л. Мизерницкий).

В условиях поликлиник с 2010 по 2013 гг. нами обследовано 125 пациентов в возрасте от 2 до 36 месяцев, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) легкой и средней тяжести, у которых на момент включения в исследование отсутствовали признаки острой респираторной инфекции и ООБ в течение 2 месяцев.

Диагностика ООБ осуществлялась в соответствии с классификацией основных клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей (2009) [40]. Диагностику БА, а также оценку отягощенности аллергоанамнеза проводили в соответствии с положениями и критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»

(2012) [14]. У обследованных с отягощенным аллергологическим анамнезом (ОАА) наряду с отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям учитывалось наличие более 2 критериев.

В зависимости от наличия отягощенного аллергоанамнеза пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа — 62 ребенка с ОАА и 2-я группа — 63 ребенка без ОАА. Группы были сопоставимы по возрасту.

Критерии включения:

- возраст от 2 до 36 месяцев;
- не более 2 эпизодов перенесенного ООБ;
- отсутствие острых респираторных инфекций (ОРИ) и ООБ за 2 месяца до обследования;
- наличие письменного информированного согласия родителей.

Критерии исключения:

- возраст младше 2 и старше 36 месяцев;
- наличие ОРИ и ООБ за 2 месяца до обследования;
- тяжелые хронические заболевания (туберкулез, муковисцидоз);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, феохромоцитома);
- аутоиммунные заболевания;
- гематологические заболевания;
- хронические заболевания печени, почек;
- отсутствие письменного информированного согласия родителей.

Для оценки диагностических возможностей компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа и ВСР была сформирована контрольная группа, в которую было включено 55 практически здоровых детей от 2 до 36 месяцев, отнесенных к I–II группам здоровья и не болевших в течение 1–2 месяцев до исследования.

Отбор детей в контрольную группу проводился на основании следующих критериев:

- возраст от 2 до 36 месяцев;
- принадлежность ко II группе здоровья;
- отсутствие ОРИ в течение 2 месяцев, предшествующих проведению исследования;
- отсутствие ОАА, направленности риска по атопическим заболеваниям в генеалогическом анамнезе;
- наличие письменного информированного согласия родителей.

Все дети до 1 года согласно плану диспансеризации были осмотрены неврологом. Среди обследованных 72 ребенка (43 — из 1-й группы и 29 — из 2-й) до 1 года находились на учете у невролога с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы» (ППЦНС) гипоксического генеза — церебральная ишемия 1, 2 степени. Диагноз ППЦНС устанавливался на основе принятой Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (2000), а также классификации последствий ППЦНС у детей первого года жизни 2005 г [41]. У 24 детей 1-й группы и у 13 детей 2-й группы в анамнезе были диагностированы ППЦНС новорожденных, церебральная ишемия 1, 2 (легкой и средней) степени (МКБ-10 — Р 91.0). В качестве последствий ППЦНС у детей первого года жизни были установлены: доброкачественная внутричерепная гипертензия (МКБ-10 — G 93.2); расстройство вегетативной автономной нервной системы (МКБ-10 — G 90.9); гиперактивное поведение, гипервозбудимость (МКБ-10 — F 90.1); нарушение (задержка) моторного развития (МКБ-10 — F 82).

Средний возраст пациентов составил  $16,3 \pm 1,4$  мес. Группы были сопоставимы по возрасту, соответственно в 1-й группе —  $15,8 \pm 1,27$  мес., во 2-й —  $16,8 \pm 1,6$  мес., в контрольной группе —  $16,0 \pm 1,33$  мес. (табл. 1). Число мальчиков в основных группах было выше, чем девочек ( $p < 0,05$ ).

Количество и состав групп наблюдения и контроля

| Группа             |      | Численность |         |       |
|--------------------|------|-------------|---------|-------|
|                    |      | Мальчики    | Девочки | Всего |
| Группа наблюдения  | Абс. | 79          | 46      | 125   |
|                    | %    | 63,2*       | 36,8*   | 100   |
| 1-я группа         | Абс. | 44          | 18      | 62    |
|                    | %    | 71,0*       | 29,0*   | 100   |
| 2-я группа         | Абс. | 35          | 28      | 63    |
|                    | %    | 55,5*       | 44,5*   | 100   |
| Контрольная группа | Абс. | 29          | 26      | 55    |
|                    | %    | 52,7        | 47,3    | 100   |

Примечание. Статистическая значимость различий по гендерному составу: \* —  $p < 0,05$ .

Осуществлено катамнестическое наблюдение 83 пациентов в течение 24 месяцев. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 4 октября 2011 года). Обследование детей осуществляли с письменного информированного согласия родителей.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Общепедиатрические методы

Исследование проводили по единому плану, включающему общеклинические методы (анализ данных анамнеза; осмотр), при необходимости привлекали специалистов: аллерголога, пульмонолога, невролога, оториноларинголога, фтизиатра и др. Всем пациентам диагноз БА устанавливался в условиях



стационара на базе аллергологического и/или пульмонологического отделения, а также в условиях городского аллергологического кабинета, областного консультативно-диагностического центра.

Для полной характеристики групп больных нами были использованы общеклинические и специальные методы исследования (табл. 2):

1. Сбор анамнеза.
2. Клиническое обследование.
3. Лабораторное исследование (клинические анализы крови и мочи).
4. Изучение показателей терминального отдела микроциркуляторного русла (компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа), функционального состояния вегетативной нервной системы (вариабельность сердечного ритма), определение содержания в крови ICAM1, TNF-alfa, общего иммуноглобулина E (IgE).
5. Консультации специалистов (аллерголога, пульмонолога, невролога, окулиста, оториноларинголога и др.).
6. По показаниям проводились: нейросонография, электроэнцефалография, компьютерная томография головного мозга, реоэнцефалография.

Для сбора информации нами была разработана специальная анкета врача, состоящая из 34 вопросов (прил. 1). Помимо общих вопросов, таких как дата заполнения, ф. и. о., пол, возраст, место проживания, в анкете содержались специальные разделы в соответствии с поставленными задачами: оценка отягощенности аллергологического анамнеза (отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, наличие острых аллергических реакций, особенности бытовой обстановки и т. д.); наличие патологии беременности и родов у матери (особенности течения беременности, родов у матери и периода новорожденности у ребенка); особенности течения бронхообструкций (возраст дебюта и частота острого обструктивного бронхита, повышение температуры тела при респираторной инфекции, а также кратность острых респираторных инфекций); наблюдение ребенка специалистами (неврологом, аллергологом, офтальмологом и др.); наличие и выраженность синдрома срыгива-

ния, тремора, наличие ППЦНС, оценка по шкале Апгар, курение родителей (иных родственников) и профессиональная вредность, место проживания и количество проживающих вместе людей, наличие домашних животных и пылесборников (ковры, книги, шкафы, цветы, мягкие игрушки).

Таблица 2

## Объем выполненных исследований

| Методы исследования   | Число обследованных, абс. |                    |
|---|---------------------------|--------------------|
|   | Группа наблюдения         | Контрольная группа |
| Общий клинический осмотр  | 250                       | 55                 |
| Фиксированная выкопировка из первичной медицинской документации | 125                       | 55                 |
| Анкетирование с целью уточнения анамнестических сведений        | 125                       | 55                 |
| Комплексная оценка состояния здоровья детей                     | 250                       | 55                 |
| Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа                     | 250                       | 55                 |
| Оценка ВСР  | 83                        | 55                 |
| Определение уровня общего IgE в крови                           | 58                        | —                  |
| Определение TNF-alfa в крови                                    | 58                        | —                  |
| Определение ICAM1 в крови                                       | 58                        | —                  |

Для комплексной оценки состояния здоровья детей использовались общепринятые критерии [10]. Проводился анализ результатов общеклинического осмотра, информации о состоянии здоровья и особенностях развития ребенка, полученные в ходе фиксированной выкопировки из учетной формы № 112/у: об острой заболеваемости, сведениях клинического и лабораторно-инструментального обследования, наличии хронических заболеваний и морфо-функциональных отклонений.

Резистентность оценивалась путем расчета индекса респираторной заболеваемости (ИРЗ), который представляет собой отношение числа острых респираторных заболеваний, перенесенных ребенком за период до начала наблюдения, к возрасту ребенка в месяцах к началу наблюдения [76].

Для уточнения характера ППЦНС проводились нейросонография, компьютерная томография головного мозга, электроэнцефалография, реоэнцефалография.

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование осуществлялось по общепринятым методикам.

Проведение лабораторных и функциональных тестов допускалось при полном отсутствии у ребенка признаков острых заболеваний. Уровень общего IgE, TNF-alfa, ICAM1 определялся в 1 мл венозной крови, взятой в первую половину дня натощак.

### **2.2.2. Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа**

Оценка состояния терминального отдела микроциркуляторного русла у детей осуществлялась с помощью метода компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа. Методика капилляроскопии известна с начала XX в. В развитие учения о капиллярах в практическом аспекте внесли вклад отечественные ученые А. И. Нестеров, Н. А. Курнюков, А. М. Чернух, В. В. Куприянов, А. В. Муравьев и др.

Суть компьютерной капилляроскопии заключается в получении четких с высоким разрешением статических и динамических изображений микрокровотока с возможностью не только визуальной оценки капиллярного кровотока, но и получения числовых характеристик и их дальнейшего анализа.

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа проводилась при помощи цифровой камеры-окуляра «DCM 800», микроскопа «Биомед-1» и осве-

тительной системы, создающей и фокусирующей на ногтевом ложе пальца световое пятно. При помощи оптической системы происходит передача изображения на ПЗС-матрицу цветной видеокамеры, сигнал с которой поступает на видеомонтажный комплекс, а затем в компьютер. Исследование проводилось сидя после 15-минутного отдыха в условиях постоянства температуры в помещении (+21...+22°C). Рука испытуемого располагалась на уровне сердца. Капиллярный кровоток исследовался в эпонихии 4-го пальца левой руки, для чего палец помещался в специальное разработанное нами для детей устройство, обеспечивающее фиксацию пальца. Источник освещения объекта — 50 W галогеновая лампа.

Обработка первичной информации проводилась с помощью программного обеспечения «ScopePhoto 4.5» и «ACDSeePro», которое позволяло фиксировать время проведения исследования, просматривать записанные изображения капиллярного кровотока, проводить линейные и объемные измерения на полученных изображениях (прил. 2, рис. 1–3).

Оценка капиллярного кровотока осуществлялась по следующим параметрам: неравномерность калибра артериальной, венозной части капилляров и собственно капилляров (min и max); коэффициент извитости артериальной части капилляров (КИа); коэффициент извитости венозной части капилляров (КИв); артериоло-веноулярный коэффициент (АВК); расстояние между капиллярами; диаметр приводящей и отводящей части капилляров; расстояние между артериальной и венозной частью капилляров; общий коэффициент поперечной деформации капилляров (КПДК); скорость кровотока в капиллярном русле; скорость кровотока в коллатералях; степень стаза; определение лейкоцитарно-тромбоцитарного индекса; наличие и площадь геморрагий; наличие и площадь отека; протяженность периваскулярной зоны.

Линейные показатели терминального отдела микроциркуляторного русла определялись путем калибровки пиксельного расстояния полученных изображений с идентичным расстоянием на микролинейке.

Неравномерность калибра артериальной и венозной части капилляров и собственно капилляров (переходный отдел) определялась путем измерения (минимум 3 измерения) отдельных участков соответствующей части капиллярной сети.

КИа, КИв представляют отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитой части (артериальной или венозной) капилляра к его реальной длине. Данный параметр определялся с помощью электронного курвиметра, также откалиброванного микролинейкой, и рассчитывался по формуле:

$$\text{КИ}_{\text{а-в}} = L_n / L_r,$$

где  $L_n$  — длина (артериальной или венозной) части капилляра по средней линии, мкм;  $L_r$  — реальная длина (артериальной или венозной) части капилляра, мкм.

АВК определялся соотношением идущих параллельно (артериальной или венозной) частей капилляров и рассчитывался по формуле:

$$\text{АВК} = D_a (i_1, i_2) / D_v (i_1, i_2),$$

где  $D_a$  — диаметр артериальной части капилляров, мкм;  $D_v$  — диаметр венозной части капилляров, мкм;  $i_1$  и  $i_2$  — количество измерений идущих параллельно частей капилляров.

Расстояние между капиллярами, диаметр каждого из отделов капилляров (артериальной, венозной и собственно капиллярной части), расстояние между артериальной и венозной частями капилляров, площадь геморрагий и отека, протяженность периваскулярной зоны вычислялись механическим измерением, откалиброванным компьютерным инструментом — линией.

КПДК представлял собой отношение диаметра неизмененного участка капилляра к диаметру расширенной или суженной его части и рассчитывался по формуле:

$$\text{КПДК} = D_1 / D_2,$$

где  $D_1$  — неизмененный участок капилляра, мкм;  $D_2$  — измененный участок капилляра, мкм.

Скорость кровотока в капиллярном русле и в коллатералиях оценивалась при наличии определяющего элемента и прохождения им всей длины сосуда за определенное время. Запись производилась с частотой 24 кадра в секунду.

Расчет лейкоцитарно-тромбоцитарного индекса осуществлялось путем механического подсчета за 10 секунд количества лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов, появившихся в поле зрения.

Степень стаза, морфофункциональные изменения капиллярного русла, наличие геморрагий и периваскулярного отека оценивались в ходе изучения фиксированного участка капиллярного русла.

### **2.2.3. Определение уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови**

Уровень общего IgE определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ЗАО «Алкор Био» (Россия). Полученные результаты выражались в МЕ/мл. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с принятыми нормативами [88].

### **2.2.4. Определение содержания фактора некроза опухоли альфа**

TNF-alfa — это плеотропный, отнесенный к группе провоспалительных цитокин, в составе которого имеются две длинные вытянутые  $\beta$ -цепи с молекулярной массой 17 кД, выполняющий эффекторные и регуляторные функции при формировании иммунного ответа и воспаления.

TNF-alfa при запуске процесса воспаления активирует лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), влияет на функциональное состояние

эндотелия, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров за счет индукции экспрессии на эндотелиальных клетках адгезионных молекул и последующей миграции лейкоцитов через эндотелий в очаг воспаления, увеличивает продукцию других цитокинов провоспаления: интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерферона гамма, обладающих синергичным с TNF действием. Наряду с этим TNF-alfa участвует в процессах активации системы гемостаза, в повышении проницаемости капилляров. Экспрессия и гиперэкспрессия TNF-alfa наблюдается на всех этапах развития аллергического воспаления в организме, особенно при БА.

Количественное содержание TNF-alfa определялось при помощи набора реактивов «ИФА-TNF-alfa» (ООО «Цитокин», Россия) в исследуемых образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В наборе «ИФА-TNF-alfa» использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к TNF-alfa. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа TNF-alfa, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии иммобилизованный TNF-alfa взаимодействует со вторыми антителами, мечеными биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству TNF-alfa в исследуемом образце. На последней стадии в лунки вносится конъюгат стрептавидин — пероксидаза.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация TNF-alfa в определяемых образцах.

### **2.2.5. Определение содержания молекул межклеточной адгезии 1 типа**

ICAM1 — это связанные с плазматической мембраной белки, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов, которые обеспечивают адгезию между клетками, лимфоцитами и гранулоцитами. Они активируются на фибробластах и эндотелиальных клетках воспалительными медиаторами (интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли) в течение нескольких часов. В аллергическом воспалении дыхательных путей ICAM1 отвечают за прайминг активированных лейкоцитов, участвуют в патогенезе аллергических ринитов и БА [102].

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Humans ICAM» («ELISA», «BMS 241») фирмы «BenderMedSystems» (Австрия) определялось содержание ICAM1 в человеческой сыворотке, плазме, культуральной среде и других биологических жидкостях. Полученные результаты выражались в нг/мл.

Определение уровня общего IgE, TNF-alfa, ICAM1 осуществлено в лаборатории клинической иммунологии иммунологии ГУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль (зав. лабораторией — Цыганова Л. А.).

### **2.2.6. Оценка показателей variability ритма сердца**

Анализ ВСР дает представление о возможностях адаптации всего организма и его функциональном состоянии [4, 52]. Многие исследователи не раз подчеркивали роль активности центральной нервной системы в регуляции сердечного ритма при возникновении различных функциональных состояний [21, 52, 216]. Высшие церебральные надсегментарные отделы через подкорковые структуры могут модулировать парасимпатическую и симпатическую



активность, которая в свою очередь является ключевым звеном в патогенезе БА [219].

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка ВСР с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия).

Исследование проводилось в спокойном состоянии в течение 3 минут: у детей до года — в положении лежа, у детей старше года — сидя.

При проведении исследования ВСР вычислялись стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов (SDNN), квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов (RMSSD), индекс напряжения регуляторных систем (SI, индекс Баевского), индекс централизации (IC), среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов (PNN50), число значений интервалов, соответствующих наиболее часто встречающимся значениям (Амо), два частотных диапазона: HF (высокочастотная составляющая) и LF (низкочастотная составляющая), их соотношение.

Оценка ВСР проводилась совместно со старшим лаборантом кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России В. А. Павленко.

### **2.2.7. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка результатов исследования проводилась посредством пакета компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica версии 8,0» компании «Statsoft» (USA) и «SPSS Statistics 17.0» (Санкт-Петербург, Россия) в среде Windows.

Анализ вида распределения полученных количественных данных проводился на основании критерия Шапиро — Уилка. Для статистической обра-

ботки как качественных, так и количественных параметров использовались непараметрические статистические критерии Уилкоксона, U-критерий Манна — Уитни,  $\chi^2$ . Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Определялись следующие статистические характеристики: среднее значение и их стандартная ошибка, результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ). Оценка информативности признаков проводилась с помощью факторного и кластерного анализа. В качестве порогового уровня статистической значимости принимались значения  $p = 0,05$ . В случае множественных сравнений уровень статистической значимости определялся с учетом поправки Бонферрони [13, 29, 53, 73].

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

В условиях поликлиники нами обследовано 125 пациентов в возрасте от 2 до 36 месяцев, перенесших 1–2 эпизода ООБ, в периоде ремиссии на протяжении более 2 месяцев. Дети были распределены на 2-й группы: 1-я группа — 62 ребенка с ОАА и 2-я группа — 63 ребенка без ОАА. В контрольную группу было включено 55 практически здоровых детей грудного и раннего возраста, отнесенных к I–II группам здоровья и не болевших в течение 1–2 месяцев. Дети были обследованы в катамнезе в течение 24 месяцев.

Среди детей, перенесших ООБ, отмечалось превалирование мальчиков, в группе с ОАА мальчиков было значительно больше (71% мальчиков ( $n = 44$ ), 29% девочек ( $n = 18$ )), чем во 2-й группе, где наблюдалась большая однородность гендерных признаков (44,5% девочек ( $n = 28$ ), 55,5% мальчиков ( $n = 35$ )) (рис. 1) ( $p < 0,05$ ).

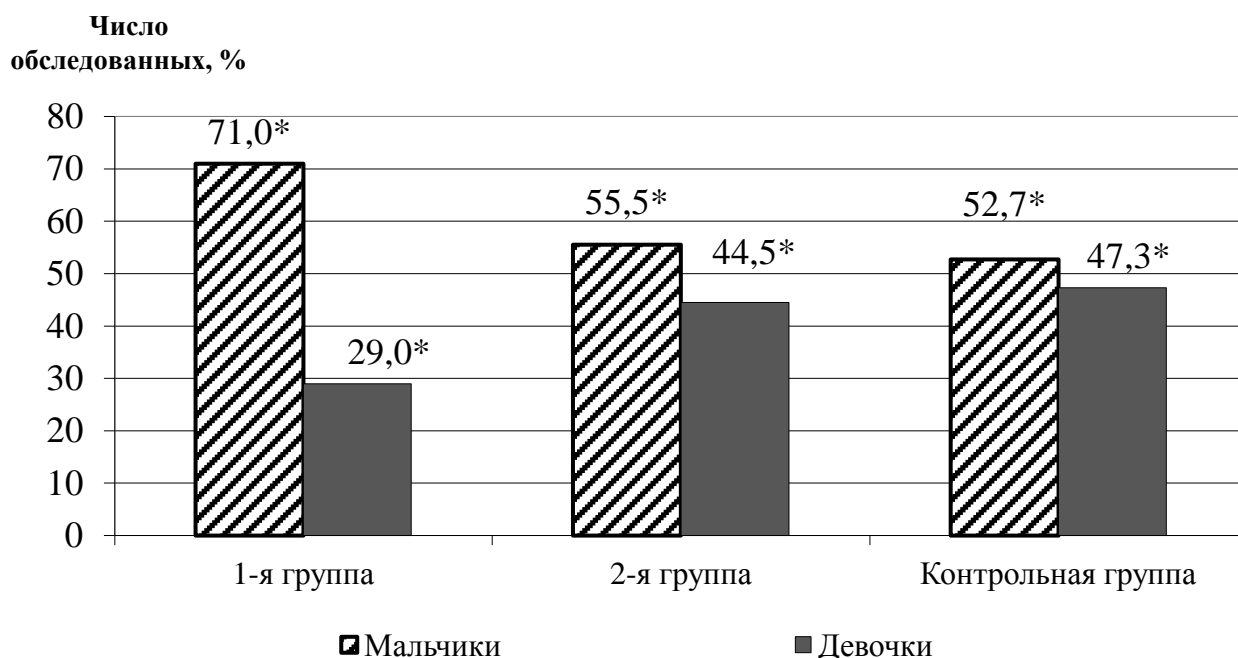


Рис. 1. Гендерный состав обследованных.

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ): \* — между мальчиками и девочками

При первичном обследовании проведена исходная сравнительная оценка уровня респираторной заболеваемости в исследуемых группах. Было выявлено, что во 2-й группе дети болели ОРИ (индекс респираторной заболеваемости (ИРЗ) составил  $0,41 \pm 0,18$ ) чаще, чем в 1-й группе (ИРЗ —  $0,32 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ). Практически у всех детей 1-й группы (83%) наблюдалось повышение частоты ОРИ в марте-апреле, во 2-й группе заболеваемость ОРИ была примерно одинаковой и не носила сезонный характер (табл. 3).

Пациенты 1-й и 2-й групп имели примерно одинаковый возраст дебюта заболеваний ОРИ (соответственно  $5,9 \pm 1,2$  и  $6,2 \pm 1,6$  месяца;  $p > 0,05$ ). Однако возраст дебюта ООБ в 1-й группе был более ранним ( $5,4 \pm 0,7$  месяца), чем во 2-й ( $9,3 \pm 1,6$  месяца) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка уровня респираторной заболеваемости у детей  
в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза

| Показатель                               | 1-я группа      | 2-я группа        |
|--|-----------------|-------------------|
| ИРЗ                                      | $0,32 \pm 0,13$ | $0,41 \pm 0,18^*$ |
| Возраст начала ОРИ, мес.                 | $5,9 \pm 1,2$   | $6,2 \pm 1,6$     |
| Дебют ООБ, мес.                          | $5,4 \pm 0,7$   | $9,3 \pm 1,6^*$   |
| Длительность повторного эпизода ООБ, дни | $10,7 \pm 2,1$  | $8,6 \pm 1,7$     |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей по критерию Манна — Уитни: \* —  $p < 0,05$ .

57 детей было госпитализировано в стационар с диагнозом ООБ средней тяжести, 68 с диагнозом ООБ легкой ( $n = 14$ ) и средней ( $n = 54$ ) тяжести получили лечение в условиях поликлиники.

При анализе особенностей течения ООБ были получены следующие результаты. При первом эпизоде ООБ длительность острого периода у детей 1-й и 2-й группы не различалась ( $p > 0,05$ ). Однако в 1-й группе при повторных эпизодах ООБ продолжительность периода бронхообструкции была более длительной ( $10,7 \pm 2,1$  дня) по сравнению со 2-й ( $8,6 \pm 1,7$  дня) ( $p > 0,05$ )

(табл. 3). При этом у детей 1-й группы отмечались более длительные эпизоды ООБ в период с марта по апрель ( $p > 0,05$ ).

Применение ингаляций бронхолитических препаратов (беродуала) при помощи небулайзера для купирования первого эпизода бронхообструкции было эффективно у 83% пациентов 1-й группы и у 78% 2-й группы, остальным детям потребовалось назначение комбинации ингаляционных бронхолитиков и кортикостероидов ( $p > 0,05$ ). Небулайзерная терапия ингаляционными кортикостероидами (будесонида суспензия) при повторных обструкциях применялась с одинаковой частотой: у 34% детей с ОАА и у 31% — без ОАА ( $p > 0,05$ ). Парентеральное введение преднизолона для купирования бронхообструкции чаще проводилось детям 1-й группы (6,5% случаев), чем 2-й (4,7%) ( $p > 0,05$ ).

В 1-й группе у 17,7% пациентов ( $n = 11$ ) ОРИ всегда сопровождались повышением температуры тела (выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ ), у 46,8% ( $n = 29$ ) — иногда, и у 35,5% ( $n = 23$ ) повышения температуры тела не наблюдалось. Во 2-й группе — у 34,9% ( $n = 22$ ), у 50,8% ( $n = 32$ ) и у 14,3% ( $n = 9$ ) детей соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Частота, %

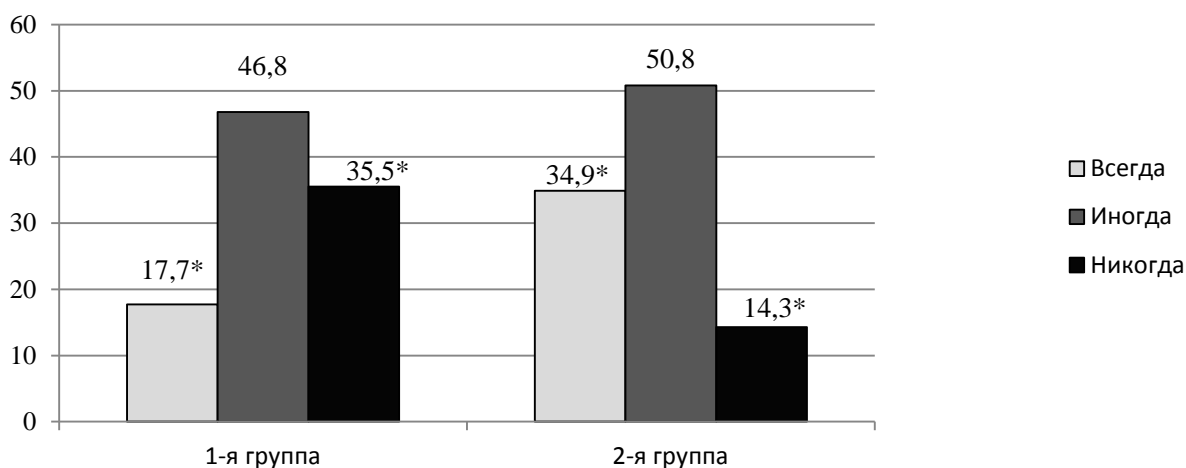


Рис. 2. Частота повышения температуры тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$  при острой респираторной инфекции в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза.

Примечание. Статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами:

\* —  $p < 0,05$

При анализе клинических особенностей ОРИ было отмечено, что среди детей 1-й группы с ИРЗ менее 0,3 на первом году жизни и одним перенесенным эпизодом ООБ у 69% в дальнейшем чаще развивались единичные повторные (1–2) эпизоды ( $p < 0,03$ ). Среди детей 2-й группы, у которых на первом году жизни ИРЗ был выше 0,42 и однократно перенесен эпизод ООБ, лишь у 32,5% в дальнейшем отмечалось вовлечение нижних отделов респираторного тракта ( $p > 0,05$ ).

44 пациента (70,9%) 1-й группы и 31 (49,2%) 2-й группы находились на учете у невролога с диагнозом «ППЦНС гипоксического генеза — церебральная ишемия 1, 2 степени» ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Число детей, %

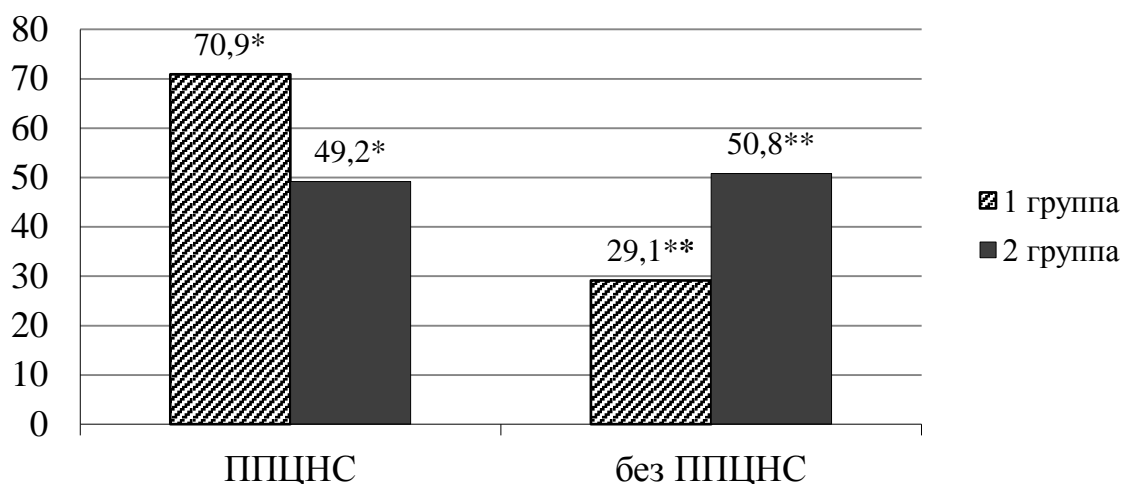


Рис. 3. Число детей, находящихся на учете у невролога.

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й группами: \* — у детей с ППЦНС, \*\* — у детей, не имеющих ППЦНС

Среди обследованных нами детей с ООБ, находившихся на учете у невролога, в 85,3% ( $n = 65$ ) случаев выявлено неблагополучие в ante- и интранатальном периодах, что могло способствовать формированию ППЦНС. При сравнении патологических факторов течения беременности у матерей детей 1-й и 2-й групп выявлена полная идентичность действующих факторов — повышение артериального давления, токсикоз, ОРИ, угроза прерывания,

отеки, нейроциркуляторная дистония, преэклампсия во время беременности. Нормальное течение беременности отмечалось лишь у матери 7,7% детей, перенесших ООБ с ОАА, и у 7% без ОАА ( $p > 0,05$ ). Патологическое течение родов (преждевременное излитие околоплодных вод, дискордантность родовой деятельности, обвитие пуповиной, быстрые роды, акушерские пособия, родостимуляция и др.) у матери также, несомненно, могло способствовать развитию перинатальных нарушений нервной системы и отмечалось в 85,7% случаев в 1-й группе и в 72,7% — во 2-й ( $p < 0,07$ ).

Более чем у половины (59,7%) пациентов 1-й группы и у 44,5% — 2-й группы при помощи нейросонографии была диагностирована органическая патология головного мозга легкой и средней тяжести, нередко сочетанная, в виде нарушения оттока мозговой жидкости (конвекситальное скопление жидкости, нарушение венозного оттока, расширение желудочков) и кистозных образований (чаще в области желудочков и диэнцефально-гипоталамической области) встречались у каждого третьего ребенка 1-й группы и у каждого четвертого — 2-й группы; нарушения церебрального кровообращения — у 17,7 и 14,29% соответственно; расширение межполушарной борозды — у 29,03 и 23,8%; повышенная резистентность сосудов головного мозга — у 9,6 и 12,7%; вентрикуломегалия — у 6,5 и 1,59% ( $p < 0,07$ ). Интересным является тот факт, что у каждого четвертого ребенка 1-й группы и у каждого третьего 2-й группы при проведении нейросонографии отмечена выраженная незрелость головного мозга, проявляющаяся повышенной эхогенностью перивентрикулярных зон, наличием полости в области прозрачной перегородки и полости Верга, что может свидетельствовать о незрелости высших регуляторных центров организма и, как следствие, о неадекватном ответе на внешние раздражители.

Частота клинических проявлений ППЦНС гипоксически-ишемического генеза 1, 2 степени (синдром мышечной дистонии, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром вегетативных дисфункций, гипервозбудимости, нарушения сна) не различалась в зависимости от наличия отягощенности аллергологического анамнеза ( $p < 0,07$ ).

Наличие тремора в анамнезе выявлено у 27,4% ( $n = 17$ ) детей 1-й группы и у 12,7% ( $n = 8$ ) 2-й группы ( $p > 0,05$ ). Причем в 1-й группе в 3,22% ( $n = 2$ ) случаев отмечался выраженный тремор подбородка и конечностей, у 12,9% ( $n = 8$ ) — тремор подбородка в покое, у 17,74% ( $n = 11$ ) — тремор при возбуждении. Во 2-й группе — у 3,17% ( $n = 2$ ); у 17,4% ( $n = 11$ ) и у 30,15% ( $n = 19$ ) детей соответственно (рис. 4).

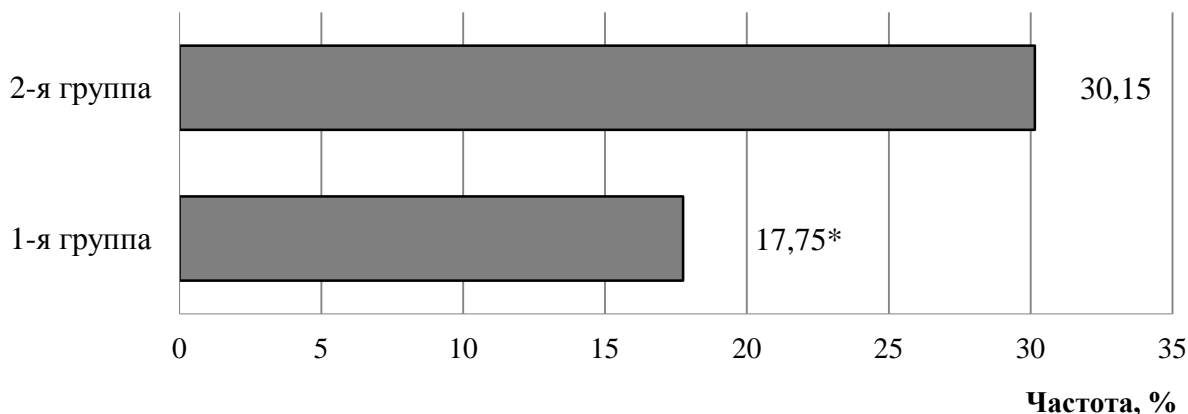


Рис. 4. Наличие тремора при возбуждении в анамнезе в детей обследованных групп.  
Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* —  $p < 0,05$

Выявлено, что у детей с ООБ степень отягощенности аллергоанамнеза (в баллах) тесно коррелировала с тяжестью ППЦНС ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,04$ ).

У пациентов 1-й группы наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям имела место в 100,0% семей, в том числе БА — у 32,26% ( $n = 20$ ) детей. В 43,6% ( $n = 27$ ) случаев аллергические заболевания (в основном БА, и/или аллергический ринит, и/или атопический дерматит) отмечались у родственников по линии матери, в 22,6% ( $n = 14$ ) — у родственников по линии отца, в 3,2% ( $n = 2$ ) — у сиблингов, в 16,1% ( $n = 10$ ) — у матери, в 17,7% ( $n = 11$ ) — у отца ребенка. Явная предрасположенность к аллергическим заболеваниям (патология у двух и более родственников в двух и более поколениях) определялась у 12,9% ( $n = 8$ ) детей.

У большинства (82,5%) пациентов 1-й группы наблюдались проявления аллергического дерматита в виде красноты, сухости, зуда или их сочетания, эпизодов мокнутия и наличия корочек.



Острые аллергические реакции в виде крапивницы и/или ангионевротического отека отмечались у 6,45% ( $n = 4$ ) детей 1-й группы.

В крови количество эозинофилов превышало возрастную норму у 22,6% детей 1-й группы в отличие от 2-й группы, где незначительная эозинофилия встречалась у 7,9% ( $p < 0,05$ ).

Было установлено, что у всех включенных в исследование детей, перенесших ООБ, имела место совокупность факторов, определяющих отягощенность биологического, генеалогического, а у части — и социального анамнеза. Так, 30,65% ( $n = 19$ ) родителей детей 1-й группы и 17,4% ( $n = 11$ ) — 2-й ( $p > 0,05$ ) указали на наличие профессиональных вредностей (работа в пыльных помещениях, неотрывная работа за компьютером, в статической позе).

Антигенная нагруженность места проживания имела место в большинстве семей детей 1-й и 2-й групп без достоверных различий: 35,5% ( $n = 22$ ) родителей детей 1-й группы и 42,9% ( $n = 27$ ) — 2-й указали на постоянный контакт ребенка с домашними животными (кошки, собаки, аквариумные рыбки, домашние птицы, экзотические животные) в месте проживания; 45,1% ( $n = 28$ ) и 41,2% ( $n = 26$ ) — на наличие в доме ковров; 51,6% ( $n = 32$ ) и 47,6% ( $n = 30$ ) — на большое количество комнатных цветов; 17,7% ( $n = 11$ ) и 23,8% ( $n = 15$ ) — на наличие открытых стеллажей с книгами ( $p > 0,05$ ). 12,9% ( $n = 8$ ) пациентов 1-й группы и 15,9% ( $n = 10$ ) 2-й группы ( $p > 0,05$ ) проживали в сырых, пораженных плесенью помещениях, где имелись пылесборники, наблюдалась скученность.

Раннее начало ООБ у детей 1-й группы коррелировало с проблемами в жилищно-бытовой сфере (в первую очередь со скученностью при проживании ( $r = 0,62$ ), сыростью в квартире ( $r = 0,69$ ) ( $p < 0,05$ ).

Материальный достаток выше прожиточного минимума имели семьи 83,9% ( $n = 52$ ) детей 1-й группы и 76,2% ( $n = 48$ ) 2-й группы ( $p > 0,05$ ) (в соответствии с прожиточным минимумом по Ярославской области на момент заполнения анкет — 5637 рублей в месяц на человека).

Курение в семье отмечено у 43,6% ( $n = 27$ ) пациентов 1-й группы и у 38,1% ( $n = 24$ ) 2-й группы, из них у 16,1% ( $n = 10$ ) детей 1-й группы и у 9,5% ( $n = 6$ ) 2-й группы выявлено курение матери, у 40,3% ( $n = 25$ ) и 30,2% ( $n = 19$ ) — отца, у 11,3% ( $n = 7$ ) и 7,9% ( $n = 5$ ) — других родственников, проживающих вместе с ребенком ( $p < 0,03$ ) (рис. 5).

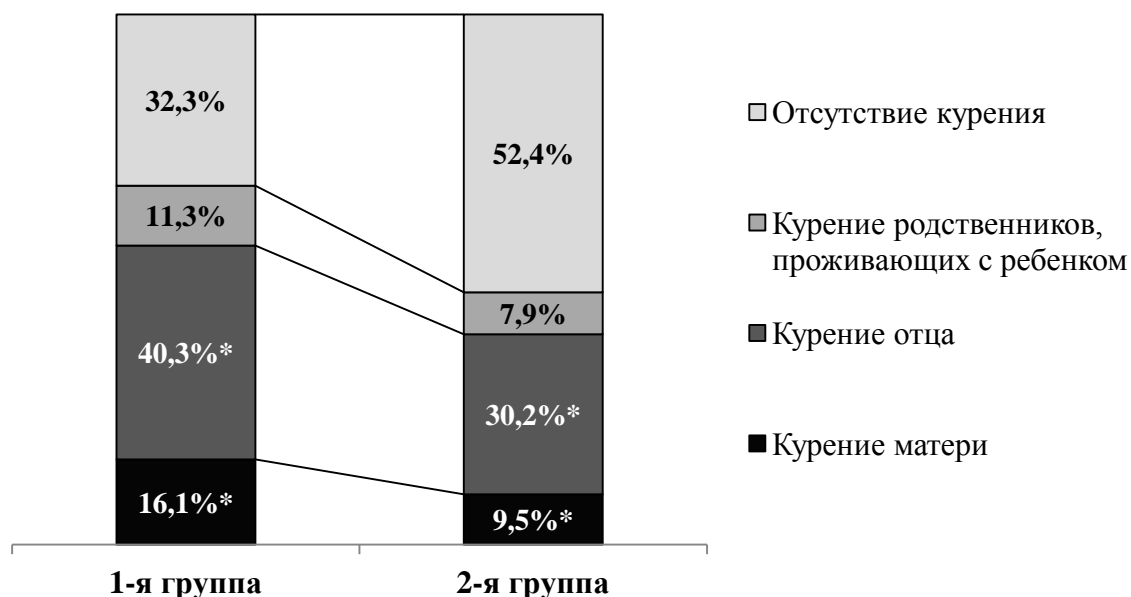


Рис. 5. Курение в семьях детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа,  $n = 27$ ) или отсутствия (2-я группа,  $n = 24$ ) отягощенности аллергоанамнеза.

Примечание. Статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами:  
\* —  $p < 0,05$

Для оценки биологического анамнеза анализировались сведения о развитии ребенка в антенатальном (в течение 1, 2 и 3-го триместров беременности), интранатальном, раннем неонатальном, неонатальном, постнатальном периодах онтогенеза.

При анализе факторов риска в антенатальном периоде выявлено, что 12,9% ( $n = 8$ ) детей 1-й группы и 7,9% ( $n = 5$ ) — 2-й группы родились от женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом ( $p > 0,05$ ) по невынашиванию и абортam; у 20,9% ( $n = 13$ ) матерей детей 1-й группы и у 15,9% ( $n = 10$ ) 2-й группы беременность протекала на фоне хронической со-

матической патологии ( $p > 0,05$ ); в 24,2% ( $n = 15$ ) случаев в 1-й группе и в 20,6% ( $n = 13$ ) во 2-й группе отмечалась угроза прерывания беременности ( $p > 0,05$ ); в 17,4% ( $n = 11$ ) и в 19,04% ( $n = 12$ ) — диагностированы гестозы ( $p > 0,05$ ); у 7,9% ( $n = 5$ ) и у 7,9% ( $n = 5$ ) — во время беременности имел место синдром артериальной гипертензии ( $p > 0,05$ ); у 24,2% ( $n = 15$ ) и у 14,3% ( $n = 9$ ) — анемия ( $p > 0,03$ ); 25,8% ( $n = 16$ ) и 19,0% ( $n = 12$ ) — перенесли острые респираторные заболевания ( $p > 0,05$ ); 17,7% ( $n = 11$ ) и 9,5% ( $n = 6$ ) — имели урогенитальные инфекции ( $p > 0,05$ ).

В 1-й группе 62,9% ( $n = 39$ ) детей были рождены от первых родов, 32,3% ( $n = 20$ ) — от вторых, 4,8% ( $n = 3$ ) — от третьих; во 2-й группе — 71,4% ( $n = 45$ ); 27,0% ( $n = 17$ ) и 1,6% ( $n = 1$ ) соответственно. В большинстве случаев в 1-й и 2-й группах роды были срочными (соответственно в 93,5 и 87,3% случаев) ( $p > 0,05$ ). У 6,5% ( $n = 5$ ) детей 1-й группы и у 7,93% ( $n = 5$ ) 2-й группы — преждевременными (срок 35–36 недель) ( $p > 0,05$ ).

Отклонения в течении интранатального периода (затяжные, стремительные, быстрые роды, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, первичная или вторичная слабость родовой деятельности у матери и т. д.) наблюдались у 62,9% детей ( $n = 39$ ) 1-й группы и у 52,4% ( $n = 33$ ) — 2-й группы ( $p > 0,05$ ).

При рождении у 9,7% ( $n = 6$ ) детей 1-й группы и у 6,4% ( $n = 4$ ) — 2-й группы отмечалось излитие окрашенных меконием околоплодных вод, у 21,0% ( $n = 13$ ) и у 9,5% ( $n = 6$ ) — обвитие пуповиной вокруг шеи ( $p < 0,05$ ). У 21,0% ( $n = 13$ ) детей 1-й группы и у 6,4% ( $n = 4$ ) 2-й группы оценка по шкале Апгар на первой минуте равнялась 6–7 баллам; менее 6 баллов — у 12,9% ( $n = 8$ ) и у 3,17% ( $n = 2$ ) детей соответственно ( $p < 0,05$ ).

У 30,7% ( $n = 19$ ) пациентов 1-й группы и 33,3% ( $n = 21$ ) 2-й группы на первом году жизни был диагностирован рахит, у 11,3% ( $n = 7$ ) и 14,3% ( $n = 9$ ) — анемия, у 6,4% ( $n = 4$ ) и 7,9% ( $n = 5$ ) — хронические расстройства питания (паратрофия, гипотрофия 1 и 2 степени) ( $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе был выявлен ряд клинических особенностей в зависимости от наличия ППЦНС гипоксически-ишемического генеза 1, 2 степени. Так, у детей с ППЦНС достоверно чаще, чем у пациентов без ППЦНС, выявлены факторы риска в социальном (профессиональные вредности у родителей, курение отца и/или матери) и в биологическом анамнезе в анте-, интра- и раннем постнатальном периодах. У детей, имеющих в анамнезе ППЦНС, ИРЗ был достоверно выше и составил  $0,48 \pm 0,15$ , чем у пациентов без ППЦНС —  $0,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). Первый эпизод обструктивного бронхита достоверно раньше развивался у детей с ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Тяжесть ППЦНС тесно коррелировала с выраженностью синдрома срыгивания ( $r = 0,85$ ), наличием раннего появления в крови эозинофилов ( $r = -0,69$ ). Общий уровень респираторной заболеваемости у детей с ППЦНС был достоверно выше (1356,2‰), чем у пациентов без ППЦНС (1102,7‰) ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ППЦНС может явиться одним из детерминированных факторов риска развития частых ОРИ и более раннего начала ООБ.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у детей с ППЦНС отмечались достоверные корреляционные взаимосвязи с такими факторами социального анамнеза, как профессиональные вредности у родителей ( $r = 0,68$ ), курение родителей ( $r = 0,7$ ), низкий уровень материального обеспечения ( $r = -0,71$ ). У этих пациентов также отмечались достоверные корреляционные взаимосвязи между наличием ППЦНС и угрозой прерывания беременности ( $r = 0,74$ ), гестозами во время беременности у матери ( $r = 0,73$ ), количеством родов ( $r = 0,63$ ).

В катамнезе нами было обследовано 83 пациента, перенесших ООБ: 1-я группа — 43 ребенка, 2-я группа — 39 детей.

Было выявлено, что пациенты 1-й группы в 2 раза чаще болели ОРИ (ИРЗ —  $0,54 \pm 0,28$ ) и в 6 раз чаще — бактериальными инфекциями по сравнению с детьми без ОАА (ИРЗ —  $0,37 \pm 0,19$ ) ( $p < 0,05$ ).

При катамнестическом наблюдении у 29 пациентов (34,9%) была диагностирована БА легкой и средней тяжести: в 1-й группе — у 24 детей (54,6%); во 2-й группе — у 5 (12,8%) ( $p < 0,05$ ). Повторные единичные (1–2) эпизоды ООБ наблюдались у 8 детей (18,2%) 1-й группы и у 15 детей (38,5%) 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Не было повторных эпизодов ООБ у 11 детей 1-й группы (27,2%) и у 19 (48,7%) 2-й группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).

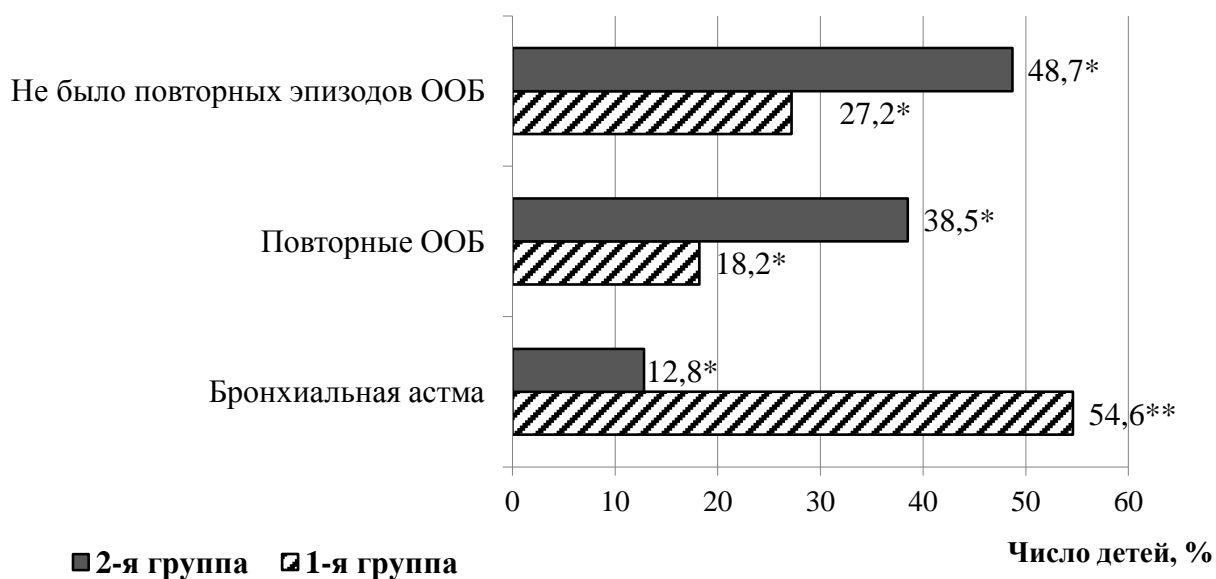


Рис. 6. Катамнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

Примечание. Статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами: \* —  $p < 0,05$

Таким образом, анализ клинических особенностей детей, перенесших ООБ в грудном и раннем возрасте, свидетельствует о том, что:

- для детей, перенесших ООБ на фоне отягощенного аллергологического анамнеза, характерно превалирование лиц мужского пола, высокая частота ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени; более ранний дебют ООБ; более длительный период бронхообструкции; высокий ИРЗ без повышения температуры тела; наличие высокой отягощенности биологического и социального анамнеза, что является обоснованием для углубленного обследования данных пациентов с целью исключения БА;

- наличие в анамнезе у детей с ООБ ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени сопровождается более ранним дебютом ООБ, более высокой частотой ОРИ;
- наличие высокого риска формирования БА у детей, перенесших ООБ в грудном и раннем возрасте, явилось основой для уточнения патогенетических механизмов развития аллергического воспаления при помощи выявления микроциркуляторных изменений, иммунологических показателей, установления их взаимосвязей с состоянием вегетативной нервной системой, влияющей на тонус микрососудов респираторного тракта.

## **Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

Для определения состояния терминального отдела микроциркуляторного русла у детей, включенных в настоящее обследование, проводилась прямая компьютерная биомикроскопия ногтевого ложа.

### **4.1. Особенности микроциркуляторных показателей у практически здоровых детей**

Для сравнительной оценки показателей капилляроскопии ногтевого ложа было обследовано 55 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту с основной группой, не болевших острыми респираторными заболеваниями в течение двух месяцев до проведения настоящего обследования. По гендерному признаку контрольная группа была достаточно однородной: 47,2% ( $n = 26$ ) девочек и 52,8% ( $n = 29$ ) мальчиков.

Показатели капилляроскопии, представленные в таблице 4, статистически значимо не различались у детей в зависимости возраста и пола ( $p > 0,05$ ).

При проведении биомикроскопии капилляров ногтевого ложа в контрольной группе выявлена четкая иерархия эшелонов капиллярного русла. В поле наблюдения находились 3 эшелона капилляров. Капилляры каждого эшелона имели четкие границы, были упорядочены и структурированы. В поле наблюдения капилляры распределялись равномерно, хорошо визуализировались. Морфологических деформаций не выявлено.

Таблица 4

Параметры капилляроскопии у практически здоровых детей в зависимости от возраста

| Показатели  | До 1 года     | Старше 1 года  | Контрольная группа |
|---|---------------|----------------|--------------------|
| Неравномерность калибра артериальной части капилляров           | 0,994 ± 0,049 | 0,993 ± 0,0435 | 0,993 ± 0,046      |
| Неравномерность калибра венозной части капилляров               | 0,937 ± 0,049 | 0,918 ± 0,059  | 0,928 ± 0,054      |
| Неравномерность калибра капилляров                              | 0,968 ± 0,02  | 0,94 ± 0,02    | 0,954 ± 0,02       |
| Коэффициент извитости артериальной части капилляров             | 0,962 ± 0,017 | 0,933 ± 0,015  | 0,947 ± 0,016      |
| Коэффициент извитости венозной части капилляров                 | 0,815 ± 0,043 | 0,845 ± 0,036  | 0,83 ± 0,039       |
| Артериоло-венулярный коэффициент                                | 0,443 ± 0,045 | 0,428 ± 0,05   | 0,435 ± 0,047      |
| Расстояние между капиллярами, мкм                               | 194,4 ± 12,3  | 196,26 ± 13,55 | 195,33 ± 12,93     |
| Диаметр артериальной части капилляров, мкм                      | 20,35 ± 2,33  | 19,38 ± 2,62   | 19,87 ± 2,47       |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм                          | 46,82 ± 4,76  | 44,95 ± 4,95   | 45,89 ± 4,85       |
| Диаметр капилляров, мкм   | 11,62 ± 1,35  | 12,45 ± 1,55   | 12,04 ± 1,45       |
| Расстояние между артериальной и венозной частью капилляров, мкм | 15,95 ± 1,46  | 16,75 ± 1,48   | 16,4 ± 1,47        |
| Коэффициент поперечной деформации капилляров                    | 5,54 ± 0,42   | 5,36 ± 0,4     | 5,45 ± 0,41        |
| Скорость капиллярного кровотока, мкм/с                          | 550,2 ± 25,22 | 533,05 ± 19,05 | 541,625 ± 22,14    |
| Длина периваскулярной зоны, мкм                                 | 102,81 ± 3,04 | 105,25 ± 2,33  | 104,03 ± 2,68      |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между детьми до 1 года и старше отсутствовала:  $p > 0,05$ .



Лейкоцитарно-тромбоцитарные конгломераты в контрольной группе имелись в малом количестве. Стаз отсутствовал. Геморрагии отмечались у 5,5% ( $n = 3$ ) детей, но имели локальный характер, без влияния на микроциркуляторные показатели. Отек периваскулярного пространства не наблюдался.

Итак, полученные показатели компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у практически здоровых детей грудного и раннего возраста могут служить в качестве норматива для сравнительных оценок.

#### **4.2. Особенности микроциркуляторных показателей у детей, перенесших обструктивный бронхит**

При взятии под наблюдение детей, перенесших ООБ в возрасте от 2 до 36 месяцев, нами был проведен анализ исходного состояния терминального отдела микроциркуляторного русла.

Результаты определения исходных показателей компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у детей 1-й и 2-й групп представлены в таблице 5.

При сравнении архитектоники и морфологии капиллярной сети у детей, перенесших ООБ в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза, выявлено, что у пациентов 1-й группы имелись более существенные изменения показателей микроциркуляции по сравнению с детьми без ОАА и контрольной группы. Так, в 1-й группе капиллярная сеть на уровне второго и третьего эшелонів была слабо дифференцируема без четкой упорядоченности и структурированности в отличие от 2-й группы, где деформация была выражена только на третьем эшелоне капилляров, а на уровне второго эшелона отмечалась нечеткая направленность ввиду образования единичных экстравазатов.

Таблица 5

Параметры капилляроскопии у детей, перенесших острый обструктивный бронхит,  
в зависимости от наличия отягощенного аллергоанамнеза

| Показатели  | 1-я группа<br>(n = 62)      | 2-я группа<br>(n = 63)      | Контрольная группа<br>(n = 55) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Неравномерность калибра артериальной части капилляров           | 0,82 ± 0,025* <sup>#</sup>  | 0,95 ± 0,046*               | 0,993 ± 0,046                  |
| Неравномерность калибра венозной части капилляров               | 0,96 ± 0,08                 | 0,957 ± 0,06                | 0,928 ± 0,054                  |
| Неравномерность калибра капилляров                              | 0,893 ± 0,02 <sup>#</sup>   | 0,935 ± 0,02                | 0,954 ± 0,02                   |
| Коэффициент извитости артериальной части капилляров             | 0,749 ± 0,022* <sup>#</sup> | 0,827 ± 0,024* <sup>#</sup> | 0,947 ± 0,016                  |
| Коэффициент извитости венозной части капилляров                 | 0,87 ± 0,05                 | 0,89 ± 0,03                 | 0,83 ± 0,039                   |
| Артериоло-веноулярный коэффициент                               | 0,252 ± 0,022* <sup>#</sup> | 0,3 ± 0,014* <sup>#</sup>   | 0,435 ± 0,047                  |
| Расстояние между капиллярами, мкм                               | 196 ± 7,14                  | 194,09 ± 5,39               | 195,33 ± 12,93                 |
| Диаметр артериальной части капилляров, мкм                      | 13,45 ± 1,25 <sup>#</sup>   | 13,09 ± 0,92 <sup>#</sup>   | 19,87 ± 2,47                   |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм                          | 53,57 ± 3,35*               | 42,26 ± 2,13*               | 45,89 ± 4,85                   |
| Диаметр капилляров, мкм   | 11,8 ± 1,03                 | 11,8 ± 0,86                 | 12,04 ± 1,45                   |
| Расстояние между артериальной и венозной частью капилляров, мкм | 10,7 ± 1,14 <sup>#</sup>    | 11,43 ± 0,99 <sup>#</sup>   | 16,4 ± 1,47                    |
| Коэффициент поперечной деформации капилляров                    | 11,64 ± 1,33 <sup>#</sup>   | 10,0 ± 0,8 <sup>#</sup>     | 5,45 ± 0,41                    |
| Скорость капиллярного кровотока, мкм/с                          | 463,97 ± 23,04 <sup>#</sup> | 471,13 ± 11,22 <sup>#</sup> | 541,625 ± 22,14                |
| Длина периваскулярной зоны, мкм                                 | 101,91 ± 2,64               | 103,15 ± 2,46               | 104,03 ± 2,68                  |

Примечание. Статистическая значимость различий (p < 0,05): \* — между 1-й и 2-й группами; <sup>#</sup> — с контрольной группой.

Капилляры у детей 1-й группы пересекались/перекручивались друг с другом, соприкасались, отсутствовала четкая направленность, а также отмечалось умеренное количество микроаневризм, экстравазатов, образующихся из двух-трех рядом идущих сосудов. Мы считаем, что данные изменения являлись первично-компенсаторными при гемодинамической нагрузке на капиллярное русло в условиях легкой гипоксии органов и тканей вследствие перенесенного ООБ.

Отмечено, что у детей 1-й группы дилатация венозной части капилляров носила в большей степени гомогенный характер (расширение всего участка капилляров) в отличие от детей 2-й группы, где дилатация была динамически изменяющейся гетерогенной (расширение ограниченного участка капилляров), что обуславливало в обеих группах наличие ряда изменений микроциркуляторных показателей по сравнению с практически здоровыми детьми.

В ходе исследования у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась деформация приводящего отдела капилляров. Однако в 1-й группе она была более явной; приводящий отдел капилляров имел неправильную форму и соприкасался с другими капиллярами, о чем свидетельствует выраженность показателей: неравномерность калибра артериальной части капилляров (в 1-й группе —  $0,82 \pm 0,025$ , во 2-й группе —  $0,95 \pm 0,046$ ; в контрольной группе —  $0,993 \pm 0,046$ ;  $p < 0,03$ ), а также выраженная неравномерность калибра собственно капилляров ( $0,893 \pm 0,02$ ;  $0,935 \pm 0,02$  и  $0,954 \pm 0,02$  соответственно;  $p < 0,05$ ) (см. табл. 5).

Показатель неравномерности калибра венозной части капилляров у пациентов, перенесших ООБ, был незначительно выше в связи с равномерным расширением всего участка измеряемого микрососуда (в 1-й группе —  $0,96 \pm 0,08$ ; во 2-й группе —  $0,957 \pm 0,06$ ; в контрольной группе —  $0,928 \pm 0,054$ ;  $p > 0,05$ ). В связи с гомогенным расширением венозной части капилляров коэффициент извитости венозной части капилляров у детей, перенесших ООБ, не отличался от такового контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

В свою очередь диаметр венозной части капилляров в 1-й группе был значительно больше, чем во 2-й и в контрольной ( $p < 0,05$ ) (табл. 5–7, рис. 7, 8).

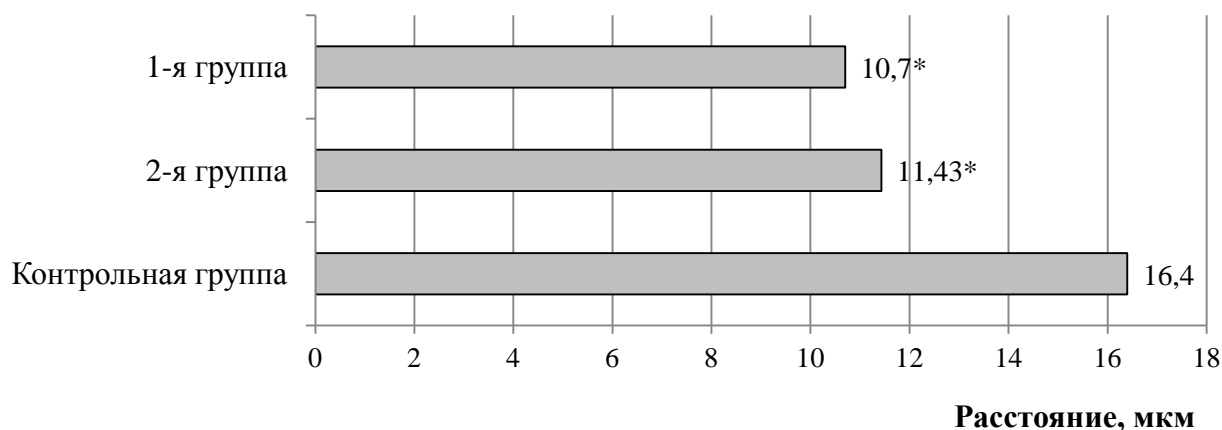


Рис. 7. Расстояние между артериальной и венозной частью капилляров у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза.

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$

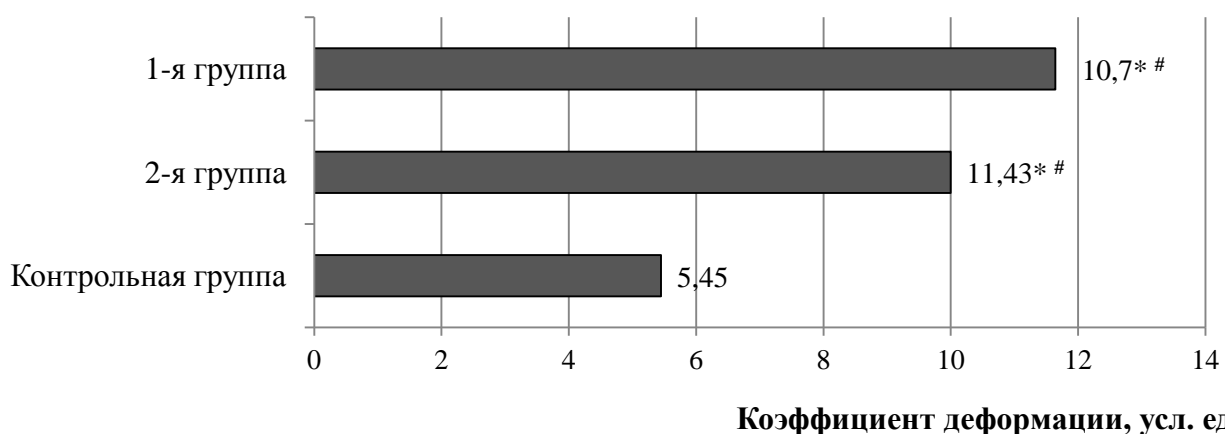


Рис. 8. Коэффициент поперечной деформации капилляров у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза.

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ): \* — между 1-й и 2-й группами; # — с контрольной группой

Склонность к дилатации и морфологические изменения капиллярного русла в обеих группах пациентов, перенесших ООБ, особенно на фоне ОАА, обусловили резкое снижение расстояния между артериальной и венозной частью капилляров ( $p > 0,05$ ), а также выраженное увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров (КПДК) ( $p < 0,05$ ). КПДК рассчитывался

как отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитого сосуда, к его реальной длине. КПДК напрямую зависит от морфологии капиллярной сети и отражает уровень морфологической деструкции капиллярной сети как в целом, так и в отдельных капиллярах и, следовательно, может являться скрининговым параметром для оценки «эффективности терминального отдела микроциркуляторного русла».

При оценке морфологических особенностей артериальной части капилляров также отмечена более выраженная их извитость и деформация у детей 1-й группы (см. рис. 8, 9). Приводящая часть капилляров была достоверно больше извита у пациентов 1-й группы, чем 2-й и контрольной групп, что отражал КИа, соответственно у детей 1-й группы КИа был существенно ниже —  $0,749 \pm 0,022$ , чем у детей 2-й ( $0,827 \pm 0,024$ ) и контрольной групп ( $0,947 \pm 0,016$ ) ( $p < 0,03$ ).

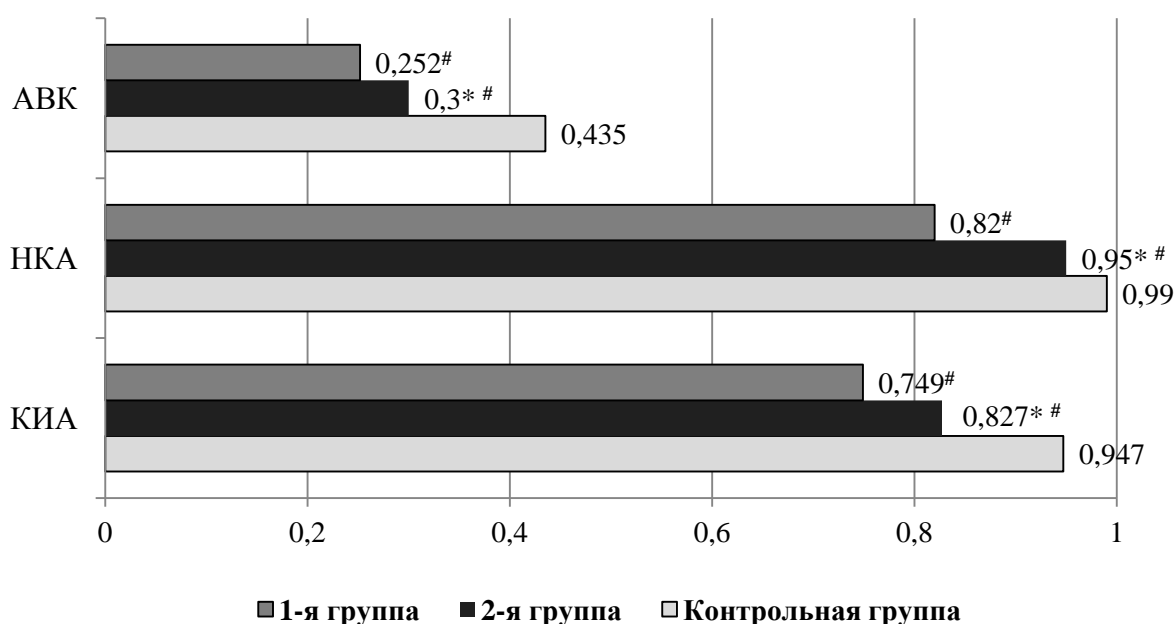


Рис. 9. Показатели капилляроскопии у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

Примечание. КИа — коэффициент извитости артериальной части капилляров; НКА — коэффициент неравномерности калибра артериальной части капилляров; АВК — артериоло-венулярный коэффициент. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ): \* — между 1-й и 2-й группой; <sup>#</sup> — с контрольной группой

Артериоло-венулярный коэффициент (АВК) был достоверно ниже и у детей, перенесших ООБ на фоне отягощенного аллергоанамнеза, и у детей 2-й группы по сравнению с контролем ( $p < 0,03$ ) (см. табл. 5). Низкий АВК, отражающий соотношение диаметров идущих параллельно сосудов, свидетельствовал о более значимых изменениях микроциркуляции в 1-й группе по сравнению со 2-й группой и практически здоровыми детьми.

Расстояние между капиллярами у детей с отягощенным аллергоанамнезом не отличалось от такового у пациентов без отягощенного аллергоанамнеза и контрольной группы ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5).

Диаметр артериальной части капилляров был достоверно меньше у детей, перенесших эпизод ООБ, чем в контрольной группе ( $p < 0,03$ ), в то время как диаметр собственно капилляров у пациентов не был существенно изменен ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5).

В обеих группах концевые капилляры были распределены равномерно, имели четкие контуры, контрастные границы. Хорошо визуализировались периваскулярные зоны, одинаковые в обеих группах ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5).

У пациентов, перенесших 1–2 эпизода ООБ, выявлено значительно больше морфологически измененных капилляров (клубочкообразные, древоподобные), чем у практически здоровых детей, что в свою очередь способствовало неравномерности капиллярного кровотока. Динамические характеристики микрокровотока у детей с ОАА по средним показателям были существенно меньше, чем в контроле ( $541,625 \pm 22,14$  мкм/с) ( $p < 0,03$ ) (см. табл. 5, рис. 10). Выявленные изменения ведут к снижению адаптационных возможностей периферической микроциркуляции.

Колебание скорости капиллярного кровотока в виде замедления наблюдалось в результате прохождения лейкоцитов по артериальной части капилляров. Учитывая факт, что у детей с ОАА количество лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов было больше за фиксированное время наблюдения, чем у детей без ОАА и в контрольной группе, то явления микро-

стаза (0,5–1,5 с) были также более выраженными у этих детей, что в свою очередь влияло на общие динамические характеристики капиллярного кровотока ( $p < 0,05$ ).

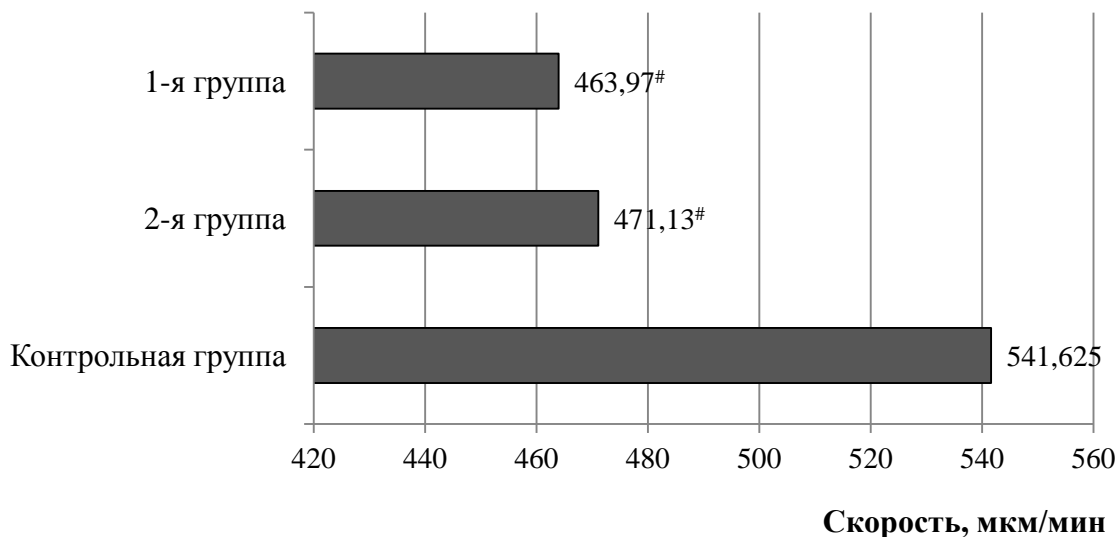


Рис. 10. Скорость капиллярного кровотока при капилляроскопии ногтевого ложа у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза.

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой:  
<sup>#</sup> —  $p < 0,05$

Выраженный стаз в 1-й группе отмечался более чем у половины детей (51,6%), а во 2-й — лишь у каждого четвертого ребенка (у 25,4%;  $p_{1-2} < 0,05$ ). Умеренный стаз выявлен у 14,5% детей 1-й группы и у большинства детей (61,9%) 2-й группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Наличие отёка периваскулярного пространства наблюдалось у 20,9% пациентов 1-й группы и у 15,9% — 2-й ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

Таким образом, у детей, перенесших 1–2 эпизода ООБ, в периоде ремиссии имелись существенные изменения в микрососудистом русле, однако при наличии отягощенного аллергологического анамнеза они более значимы, что может быть обусловлено наличием и влиянием минимального персистирующего воспаления на микрососудистый тонус и морфологию капиллярного русла.

Определены достоверные корреляционные взаимосвязи между количеством перенесенных ООБ (1 или 2 эпизода) и КИа ( $r = 0,71$ ), АВК ( $r = 0,68$ );

между возрастом дебюта ООБ и КИа ( $r = 0,69$ ); между повышением температуры тела при ОРИ и КИа ( $r = 0,73$ ); между степенью отягощенности аллергоанамнеза и диаметром венозной части капилляров ( $r = 0,57$ ); длительностью купирования эпизода бронхообструкции и КПДК ( $r = 0,51$ ); и отрицательные корреляции — между количеством перенесенных обструктивных эпизодов и диаметром артериальной части капилляров ( $r = -0,72$ ); наличием патологического течения беременности (повышение артериального давления, угроза прерывания) и АВК ( $r = -0,58$ ); между количеством перенесенных ОРИ и КИВ ( $r = -0,68$ ); между повышением температуры тела при ОРИ и КПДК ( $r = -0,7$ ), диаметром венозной части капилляров ( $r = -0,67$ ). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи клинических проявлений и морфологических изменений в микроциркуляторном русле. Выявленные корреляции могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи течения ОРИ и ООБ с морфологическими изменениями в капиллярном русле, которые, скорее всего, вызваны функциональным дисбалансом сосудистой регуляции на уровне высших нейровегетативных центров.

У детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени, отмечены более существенные изменения в терминальном отделе микроциркуляторного русла в виде выраженной склонности к гомогенной дилатации венозной части капилляров, более низкого КИа (у детей с ППЦНС —  $0,76 \pm 0,019$  и без ППЦНС —  $0,83 \pm 0,021$ ) и АВК ( $0,29 \pm 0,02$  и  $0,35 \pm 0,022$  соответственно) ( $p < 0,03$ ). Неравномерность калибра венозной части капилляров у пациентов 1-й группы, имеющих в анамнезе ППЦНС, была более выраженной по сравнению со 2-й группой ( $0,85$  и  $0,90$  соответственно;  $p < 0,03$ ). Векторные характеристики капиллярного кровотока не имели существенных отличий в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза, однако явления микростаза и «маятниковый ход» кровотока чаще отмечался у детей без ОАА и имеющих в анамнезе ППЦНС ( $p < 0,03$ ).

У детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС гипоксически-ишемического генеза, была отмечена достоверная зависимость между неврологиче-



ской симптоматикой и показателями микроциркуляции в виде положительных корреляций: между наличием ППЦНС и АВК ( $r = 0,84$ ), показателем неравномерности артериальной части капилляров ( $r = 0,69$ ); между наличием синдрома мышечной дистонии и снижением протяженности периваскулярной зоны до  $96,76 \pm 2,13$  мкм ( $r = 0,46$ ); незрелостью структур головного мозга (по данным нейросонографии) и неравномерностью калибра артериальной части капилляров ( $r = 0,7$ ); и отрицательные корреляции: между наличием ППЦНС и уровнем КПДК ( $r = -0,76$ ), диаметром артериальной части капилляров ( $r = -0,68$ ); между уровнем повышения резистентности сосудов головного мозга и расстоянием между артериальной и венозной частями капилляра ( $r = -0,58$ ) (рис. 11). Выявленные корреляции свидетельствуют о существенной взаимосвязи между особенностями клинических проявлений ООБ на фоне перенесенного ППЦНС и состоянием капиллярного кровообращения.

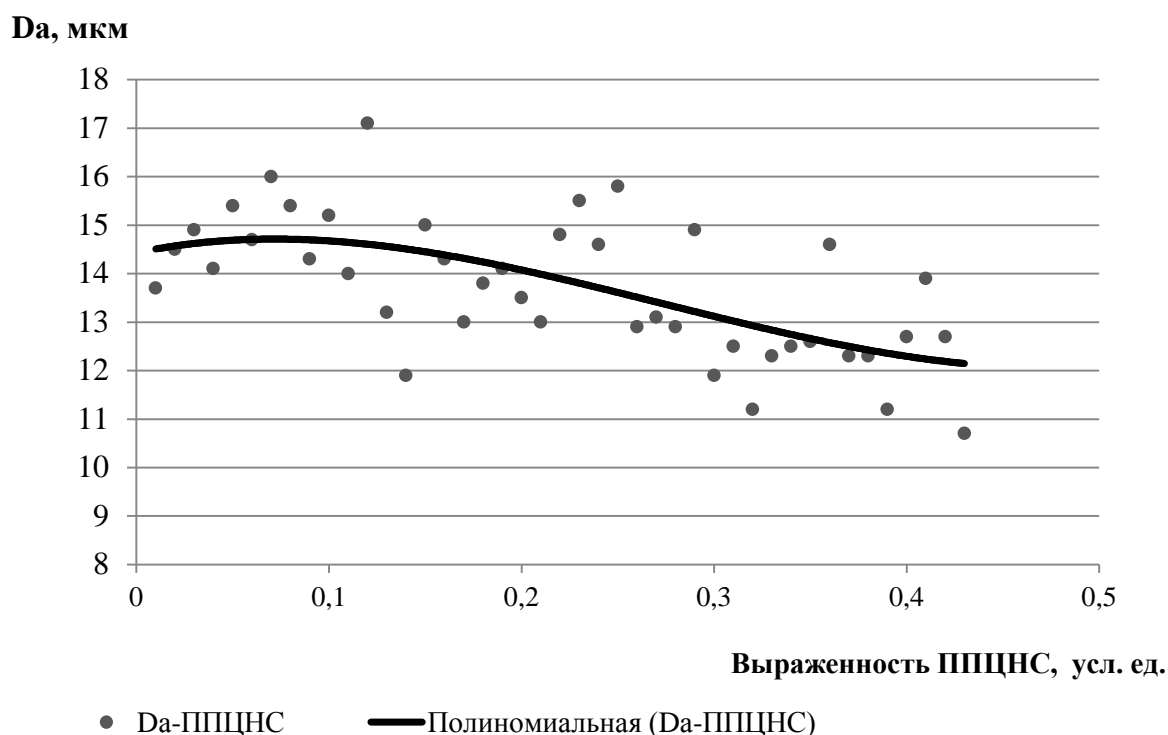


Рис. 11. Корреляционные взаимосвязи между неврологической симптоматикой и микроциркуляторными параметрами у детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза

При катамнестическом обследовании детей, перенесших ООБ, отмечено, что большинство микроциркуляторных показателей существенно не изменилось. В то же время в 1-й группе наблюдалось прогрессирование морфологических изменений в капиллярном русле и ряде показателей, косвенно отражающих адаптивные преобразования терминального звена микроциркуляции: КПДК увеличился с  $11,64 \pm 1,33$  до  $12,29 \pm 1,68$ ; АВК уменьшился с  $0,252 \pm 0,022$  до  $0,23 \pm 0,021$  (табл. 6).

При проведении катамнестического исследования также выявлено, что капиллярная сеть во 2-й группе была подвержена тем же самым тенденциям, что и в 1-й группе: ряд показателей существенно не изменился, а значения, отражающие адаптационные изменения, незначительно увеличились. Были обнаружены коллатеральные пути микрокровотока, которые образовывались на уровне 2-го эшелона и концевых капилляров. Скорость кровотока по коллатеральным путям в 1-й группе равнялась  $145,83 \pm 14,43$  мкм/с, во 2-й группе —  $130,5 \pm 6,8$  мкм/с ( $p > 0,05$ ) (табл. 6).

Итак, полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей грудного и раннего возраста, перенесших ООБ, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза, имеют место значительные микроциркуляторные изменения, затрагивающие характеристики собственно сосудистого русла (изменение формы и диаметра рядом идущих капилляров) и периваскулярного пространства (наличие отека в периваскулярном пространстве), что может свидетельствовать о напряжении адаптационных механизмов системы микроциркуляции и предрасполагает к персистенции аллергического воспаления.

Для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени, особенно при отягощенном аллергоанамнезе, характерны более выраженные изменения в терминальном отделе микроциркуляторного русла, затрагивающие характеристики сосудистого русла (резкое снижение АВК и КИа со склонностью к гомогенной дилатации капилляров).

Таблица 6

Динамика параметров капиллярного русла в катамнезе у детей, перенесших острый обструктивный бронхит

| Показатели  | 1-я группа          |                      | 2-я группа          |                      | Контрольная группа<br>(n = 55) |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------|
|   | Исходно<br>(n = 62) | Катамнез<br>(n = 43) | Исходно<br>(n = 63) | Катамнез<br>(n = 39) |                                |
| Неравномерность калибра артериальной части капилляров | 0,82 ± 0,025        | 0,83 ± 0,06*         | 0,95 ± 0,046        | 0,97 ± 0,049         | 0,993 ± 0,046                  |
| Неравномерность калибра венозной части капилляров     | 0,96 ± 0,08         | 0,99 ± 0,04          | 0,957 ± 0,06        | 0,967 ± 0,06         | 0,928 ± 0,054                  |
| Неравномерность калибра капилляров                    | 0,893 ± 0,02        | 0,9 ± 0,025          | 0,935 ± 0,02        | 0,968 ± 0,055        | 0,954 ± 0,02                   |
| КИа   | 0,749 ± 0,022       | 0,737 ± 0,02*        | 0,827 ± 0,024       | 0,863 ± 0,042*       | 0,947 ± 0,016                  |
| КИв   | 0,87 ± 0,05         | 0,859 ± 0,05         | 0,89 ± 0,03         | 0,89 ± 0,03          | 0,83 ± 0,039                   |
| АВК   | 0,252 ± 0,022       | 0,23 ± 0,021*        | 0,3 ± 0,014         | 0,3 ± 0,021*         | 0,435 ± 0,047                  |
| Расстояние между капиллярами, мкм                     | 196 ± 7,14          | 198,9 ± 5,82         | 194,09 ± 5,39       | 195,7 ± 4,39         | 195,33 ± 12,93                 |
| Диаметр артериальной части капилляров, мкм            | 13,45 ± 1,25        | 12,7 ± 1,05*         | 13,09 ± 0,92        | 14,03 ± 0,86*        | 19,87 ± 2,47                   |

Окончание табл. 6

| Показатели  | 1-я группа          |                      | 2-я группа          |                      | Контрольная группа<br>(n = 55) |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------|
|   | Исходно<br>(n = 62) | Катамнез<br>(n = 43) | Исходно<br>(n = 63) | Катамнез<br>(n = 39) |                                |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм                          | 53,57 ± 3,35        | 54,9 ± 2,7*          | 42,26 ± 2,13        | 44,9 ± 3,35          | 45,89 ± 4,85                   |
| Диаметр капилляров, мкм   | 11,8 ± 1,03         | 11,9 ± 1,04          | 11,8 ± 0,86         | 12,3 ± 0,92          | 12,04 ± 1,45                   |
| Расстояние между артериальной и венозной частью капилляров, мкм | 10,7 ± 1,14         | 11,7 ± 0,96*         | 11,43 ± 0,99        | 9,97 ± 0,74*         | 16,4 ± 1,47                    |
| Коэффициент поперечной деформации капилляров                    | 11,64 ± 1,33        | 12,29 ± 1,68*        | 10,0 ± 0,8          | 10,7 ± 1,7*          | 5,45 ± 0,41                    |
| Скорость капиллярного кровотока, мкм/с                          | 463,97 ± 23,04      | 464,64 ± 34,95*      | 471,13 ± 11,22      | 484,0 ± 24,15*       | 541,625 ± 22,14                |
| Длина периваскулярной зоны, мкм                                 | –                   | 145,83 ± 14,43       | –                   | 130,5 ± 6,8          | –                              |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей в катамнезе с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; статистическая значимость различий показателей в динамике наблюдения 1-й и 2-й группы отсутствовала:  $p > 0,05$

**4.3. Уровень фактора некроза опухоли,  
экспрессии молекул межклеточной адгезии 1 типа,  
общего иммуноглобулина E  
у детей, перенесших острый обструктивный бронхит**

У детей, перенесших ООБ, проведен сравнительный анализ иммунологических показателей с определением в крови уровня TNF-alfa, ICAM1, IgE. Данные показатели установлены в анамнезе у 58 пациентов: 1-я группа — 37 детей, 2-я группа — 21 ребенок (табл. 7, рис. 12–14).

В контрольной группе данные исследования не проводились по этическим соображениям: отсутствие клинически обоснованной необходимости инвазивного вмешательства (забор венозной крови) у практически здоровых детей.

В результате сравнительного анализа выявлено, что в 1-й группе уровень TNF-alfa был незначительно ниже, чем у детей без ОАА (табл. 7, рис. 12).

Таблица 7

Уровень иммунологических показателей у детей,  
перенесших острый обструктивный бронхит,  
в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза, нг/мл

| Группа              | TNF-alfa    | ICAM1          | Общий IgE      |
|---------------------|-------------|----------------|----------------|
| 1-я группа (n = 37) | 7,27 ± 2,01 | 398,78 ± 16,72 | 98,86 ± 21,42* |
| 2-я группа (n = 21) | 9,85 ± 3,35 | 370,38 ± 20,42 | 27,67 ± 7,48*  |

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:\* —  $p < 0,05$ .

При сопоставлении содержания ICAM1 в крови было отмечено его повышение в обеих группах, но у пациентов с ОАА незначительно выше, чем у детей без ОАА (при норме — до 300 нг/мл).

В ходе исследования были установлены определенные различия в содержании IgE в крови у детей, перенесших ООБ, в зависимости от отягощенного аллергоанамнеза (рис. 13).

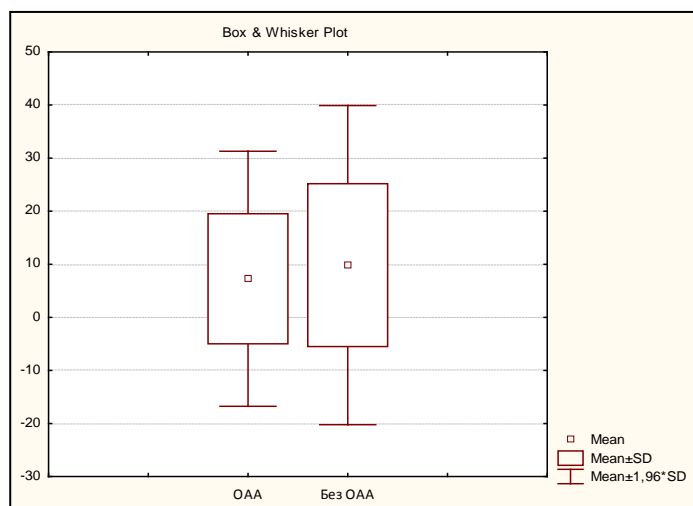


Рис. 12. Уровень TNF-alfa у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

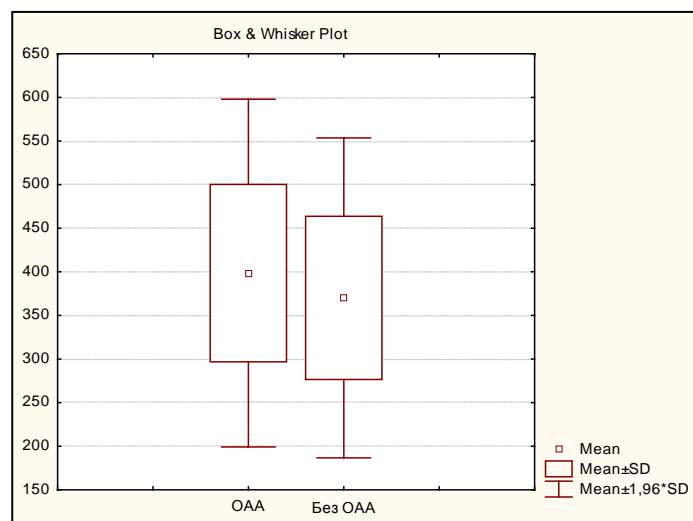


Рис. 13. Уровень ICAM1 у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

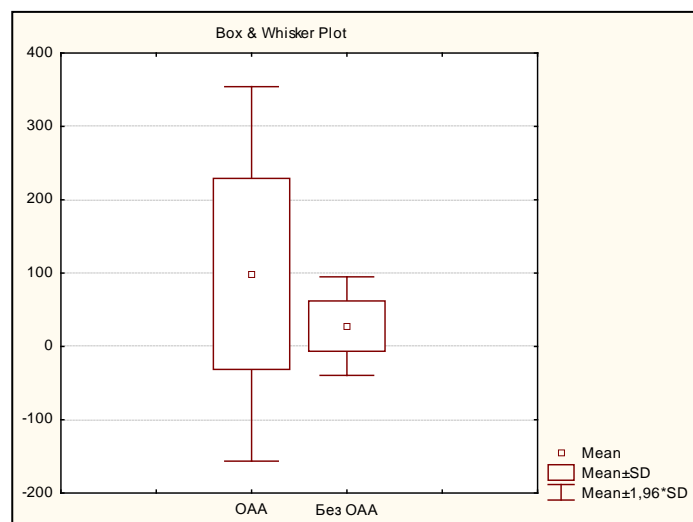


Рис. 14. Уровень общего IgE у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

Уровень общего Ig E в крови детей 1-й группы был значительно выше, чем 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Полученные данные подтверждают известные факты об участии IgE в атопической направленности иммунного ответа.

В зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени у детей с ООБ был проведен сравнительный анализ содержания в крови TNF-alfa, ICAM1, общего IgE.

Основные тенденции изменения иммунологических параметров у детей с ППЦНС были направлены в сторону увеличения уровня в крови общего IgE и ICAM1 в отличие от таковых у детей без ППЦНС ( $p > 0,05$ ). Содержание в крови TNF-alfa было незначительно выше у детей без ППЦНС ( $11,03 \pm 5,39$  нг/мл) в отличие от такового у детей с ППЦНС ( $7,39 \pm 1,67$  нг/мл) ( $p > 0,05$ ).

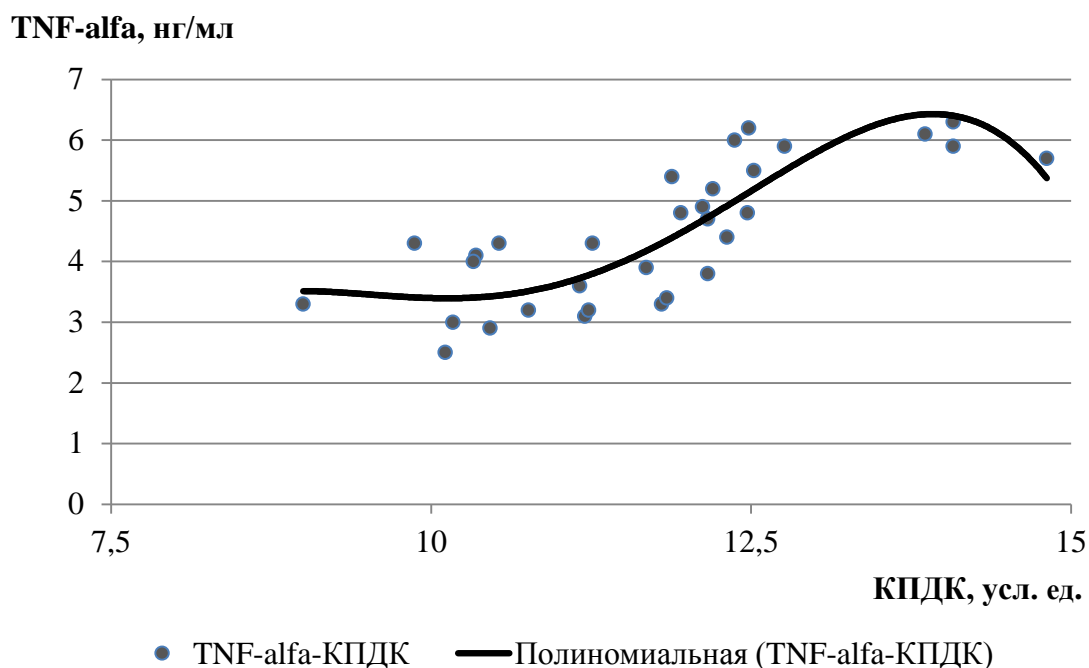


Рис. 15. Корреляционные взаимосвязи между неврологической симптоматикой и микроциркуляторными параметрами у детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза

При определении корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и микроциркуляторными параметрами у детей, перенесших ООБ на фоне отягощенного аллергологического анамнеза, выявлены достоверные

положительные и корреляции между неравномерностью калибра венозной части капилляров и уровнем TNF-alfa ( $r = 0,56$ ); КПДК и уровнем TNF-alfa ( $r = 0,61$ ); отрицательные корреляции между диаметром капилляров и уровнем TNF-alfa ( $r = -0,58$ ) (см. рис. 15). Это свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи иммунологических маркёров аллергического воспаления и микроциркуляторных показателей.

#### **4.4. Особенности variability сердечного ритма у обследованных детей**

Для определения доминирования того или иного физиологического механизма регуляции сердечного ритма с целью оценки состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка ВСР. Определение ВСР проводилось в катамнезе у 43 детей 1-й группы и у 39 детей 2-й группы. Результаты данного исследования в зависимости от наличия отягощенности аллергологического анамнеза представлены в таблице 8.

У детей, перенесших ООБ на фоне ОАА, отмечались достоверные изменения показателей ВСР, в частности SDNN, определяющий суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, был наиболее высоким ( $47,79 \pm 2,15$ ) (во 2-й группе —  $37,63 \pm 2,2$  и у практически здоровых детей —  $30,54 \pm 0,66$ ;  $p < 0,05$ ). RMSSD, отражающий активность парасимпатического звена, был также повышен в 1-й группе ( $41,81 \pm 2,11$ ) в отличие от 2-й ( $32,49 \pm 2,06$ ) и контрольной группой ( $24,81 \pm 0,78$ ) ( $p < 0,03$ ). Определение стресс-индекса, который помогает выявить степень превалирования центральных механизмов регуляции над автономными, выявило снижение средней величины показателя в 1-й группе ( $170,29 \pm 12,9$ ) по сравнению с контрольной ( $305,49 \pm 21,3$ ) ( $p < 0,03$ ).



Показатели вариабельности ритма сердца у детей,  
перенесших острый обструктивный бронхит,  
в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза

| Показатель                 | 1-я группа       | 2-я группа      | Контрольная группа |
|----------------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| SDNN                       | 47,79 ± 2,15* #  | 37,63 ± 2,2* #  | 30,54 ± 0,66       |
| RMSSD                      | 41,81 ± 2,11*    | 32,49 ± 2,06* # | 24,81 ± 0,78       |
| SI                         | 170,29 ± 12,9* # | 268,1 ± 27,9*   | 305,49 ± 21,3      |
| IC                         | 6,14 ± 0,66      | 5,1 ± 0,76#     | 6,58 ± 0,48        |
| HF                         | 36,61 ± 1,9* #   | 31,3 ± 2,5* #   | 24,39 ± 1,43       |
| LF                         | 42,8 ± 1,48#     | 43,7 ± 2,15#    | 51,9 ± 1,23        |
| LF/HF                      | 1,38 ± 0,11* #   | 2,89 ± 0,67* #  | 4,71 ± 0,28        |
| pNN50, %                   | 18,22 ± 1,67* #  | 10,5 ± 1,53* #  | 5,82 ± 0,33        |
| Амплитуда моды<br>(АМо), % | 53,23 ± 1,72* #  | 58,25 ± 1,9* #  | 63,73 ± 1,43       |

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ): \* — между 1-й и 2-й группой; # — с контрольной группой.

Сокращения здесь и далее: SDDN — стандартное отклонение полного массива; RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SI — стресс-индекс; IC — индекс централизации; HF — мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF — мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF соотношение низкочастотных составляющих к высокочастотным; pNN50% — число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве; АМо — амплитуда моды.

У всех детей, перенесших ООБ, выявлено незначительное повышение спектра высокочастотного компонента, отражающего парасимпатическую активность, в то же время отмечено снижение спектра низкочастотного компонента вариабельности, отражающего уровень активности вазомоторного центра ( $p > 0,05$ ). Соотношение этих показателей имело тенденцию к снижению

по сравнению с практически здоровыми детьми ( $p > 0,05$ ). Степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (pNN50%) в 1-й группе был значительно выше, чем во 2-й и в контрольной ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей ВСП и микроциркуляторных характеристик у пациентов 1-й группы выявлены достоверные зависимости в виде положительных корреляций между: уровнем SDNN и КПДК ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,03$ ); RMSSD и КПДК ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ); показателем низкочастотного спектра и АВК ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ); и отрицательные корреляции между SI и КПДК ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), общим IgE ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ); между pNN50 и ICAM1 ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ); между показателем соотношения LF/HF и уровнем дилатации венозного отдела ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи вегетативного дисбаланса и микроциркуляторных изменений.

Как видим, результаты свидетельствуют о том, что у детей грудного и раннего возраста, перенесших ООБ, особенно имеющих ОАА, прослеживается реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов и отмечается повышение степени централизации в управлении сердечным ритмом. Для детей, перенесших ООБ, особенно угрожаемых по развитию БА, характерно преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, что следует учитывать при организации их реабилитации.

## Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

В катамнезе в течение 24 месяцев было обследовано 83 пациента, перенесших ООБ в грудном и раннем возрасте: 1-я группа — 44 ребенка; 2-я группа — 39 детей. При этом в процессе наблюдения у 34,9% (29) была диагностирована БА легкой и средней тяжести (в 1-й группе — у 54,6% (24 детей); во 2-й группе — у 12,8% (5) ( $p < 0,05$ ). Повторные единичные (1–2) эпизоды ООБ наблюдались у 18,2% (8 детей) 1-й группы и у 38,5% (15) 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Не повторялись эпизоды ООБ у 27,2% (12) в 1-й группе и у 48,7% (19) во 2-й группе ( $p < 0,05$ ) (рис. 16).

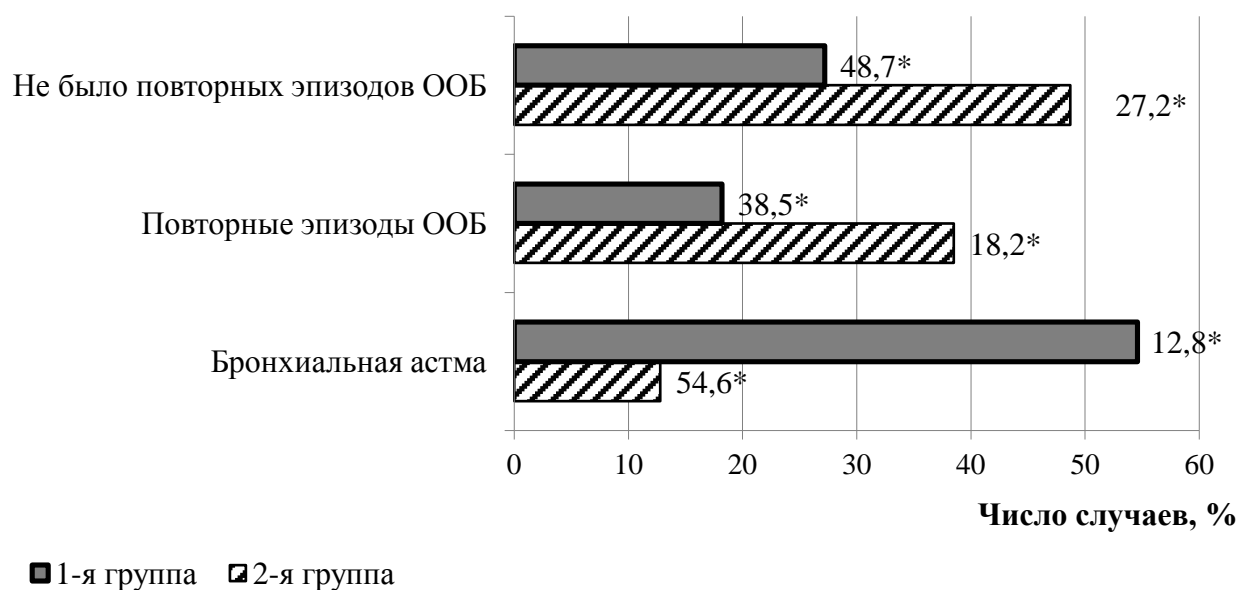


Рис. 16. Катамнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) отягощенности аллергоанамнеза

Примечание. Статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами: \* —  $p < 0,05$

С учетом выявленных особенностей в состоянии терминального отдела микроциркуляторного русла нами был проведен сравнительный анализ клинических особенностей детей, перенесших ООБ и имеющих ОАА. В зависи-

мости от наличия микроциркуляторных изменений пациенты были распределены на 2 подгруппы: 1А — 25 детей с изменениями микроциркуляции и 1Б — 18 детей без изменений микроциркуляции. Изменения микроциркуляции оценивались по 3 и более критериям; учитывали отличия от контрольной группы более 1 сигмального отклонения (умеренные) и более 2 сигмальных отклонений (выраженные).

В качестве изменений микроциркуляции рассматривались показатели: неравномерность калибра артериальной части капилляров, АВК, диаметр артериальной части капилляров, расстояние между артериальной и венозной частью капилляров, КПДК.

При сравнительной оценке обеих подгрупп значимых гендерных отличий не выявлено, однако мальчиков в них было больше: 19 (76%) мальчиков и 14 (77,8%) девочек ( $p > 0,05$ ).

Патология беременности и родов наиболее часто отмечалась в 1А подгруппе в отличие от 1Б (96,0 и 61,1% соответственно;  $p < 0,05$ ).

У пациентов 1А подгруппы выявлен более ранний возраст возникновения ООБ по сравнению с 1Б подгруппой (5,1 и 8,3 месяца соответственно;  $p < 0,03$ ). При этом отмечена положительная корреляционная связь между степенью выраженности изменений микроциркуляции и возрастом начала заболевания ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ).

В катамнезе проведена сравнительная оценка уровня респираторной заболеваемости, определялся ИРЗ. Было выявлено, что пациенты 1А подгруппы в 1,5 раза чаще болели ОРИ (ИРЗ —  $0,52 \pm 0,23$ ) и в 4 раза чаще — бактериальными инфекциями, чем дети без микроциркуляторных изменений (ИРЗ —  $0,32 \pm 0,21$ ) ( $p < 0,05$ ) (табл. 9).

У детей из 1А подгруппы были выявлены статистически значимые корреляционные связи между микроциркуляторными параметрами, особенностями острой респираторной заболеваемости и ОАА. В частности, была установлена умеренная положительная корреляционная связь между КПДК и возрастом дебюта ООБ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,03$ ).

Клинические особенности детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне отягощенного аллергоанамнеза, в зависимости наличия изменений микроциркуляции

| Показатель   | 1А подгруппа<br>(n = 25) | 1Б подгруппа<br>(n = 18) | Критерий<br>Манна –<br>Уитни |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Патология беременности и родов, %  | 96,0                     | 61,1                     | $p < 0,05$                   |
| Средний возраст дебюта ООБ, мес.   | $5,1 \pm 0,5$            | $8,3 \pm 1,0$            | $p < 0,03$                   |
| Индекс респираторной<br>заболеваемости   | $0,52 \pm 0,23$          | $0,32 \pm 0,21$          | $p < 0,05$                   |
| ППЦНС гипоксически-<br>ишемического генеза легкой<br>или средней степени тяжести, абс. | 22                       | 10                       | $p < 0,05$                   |
| Сформировалась БА, %   | 76                       | 27,8                     | $p < 0,05$                   |

В ходе проведенного исследования выявлено, что у 96% (24) детей 1А подгруппы (причем у большинства (22 ребенка) имелись выраженные изменения микроциркуляции) в анамнезе отмечались ППЦНС гипоксически-ишемического генеза легкой или средней степени, в 1Б подгруппе — только у половины детей (55,5%) ( $p < 0,05$ ).

При катамнестическом наблюдении выявлено, что у большинства детей (76%) (у 19 из 25 детей) 1А подгруппы сформировалась БА ( $p_{A-B} < 0,03$ ). И только у четверти детей наблюдались либо единичные (1–2) повторные эпизоды бронхообструкций ( $p_{A-B} < 0,05$ ), либо они отсутствовали (4 ребенка;  $p_{A-B} < 0,05$ ).

У 27,8% (у 5 из 18) ( $p_{A-B} < 0,05$ ) детей с ОАА и без изменений микроциркуляции (группа 1Б) сформировалась БА. У остальных 2/3 детей отмечались либо единичные повторные эпизоды бронхообструкции, либо они отсутствовали (соответственно у 6 и 7 детей;  $p_{A-B} < 0,05$ ).

В катамнезе у 11 пациентов 1А подгруппы были обнаружены микросудистые коллатерали со скоростью капиллярного кровотока  $135,8 \pm 14,4$  мкм/с, однако в 1Б подгруппе коллатеральных образований не выявлено ( $p < 0,05$ ). Образовавшиеся коллатерали могут являться компенсаторным фактором при нарушении функций капиллярного русла и, по всей видимости, связаны с наличием минимального персистирующего аллергического воспаления в параэндотелиальной зоне.

При катамнестическом обследовании выявлено, что у пациентов с БА сохранялись более значимые изменения большинства микроциркуляторных показателей (табл. 10). Это может свидетельствовать о выраженной напряженности компенсаторных механизмов и снижении адаптивности терминального отдела микроциркуляторного русла к условиям нарушения легочной вентиляции. Однако данные изменения не могли полностью восстановить компенсаторную функцию капиллярного звена и приводили к еще большему истощению периферического кровообращения, в свою очередь усиливая процесс активного ремоделирования капилляров.

В катамнезе при сравнительном анализе параметров капилляроскопии у пациентов с БА в динамике были выявлены выраженные структурные нарушения архитектоники микрососудистого русла (капилляры клубочкообразной, спиралевидной и древовидной формы) по сравнению с детьми без повторных эпизодов ООБ, а также контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Данные изменения архитектоники капиллярного русла способствовали неравномерности капиллярного кровотока, нарушению процессов транкапиллярного обмена и появлению явления микростаза, особенно при прохождении лейкоцитов по капиллярам. Скорее всего, именно изменения архитектоники микрососудов в виде извитости способствуют созданию большей площади в параэндотелиальной зоне для активизации множества одновременных связей между факторами воспаления и адгезии к эндотелию, что является важным патогенетическим звеном в развитии БА.

Таблица 10

Параметры терминального отдела микроциркуляторного русла у детей со сформировавшейся бронхиальной астмой

| Показатели  | Пациенты с бронхиальной астмой |                    | Контрольная группа |
|---|--------------------------------|--------------------|--------------------|
|   | Исходные данные                | Данные в катамнезе |                    |
| Неравномерность калибра артериальной части капилляров           | 0,808 ± 0,024*                 | 0,813 ± 0,024*     | 0,993 ± 0,046      |
| Неравномерность калибра венозной части капилляров               | 0,963 ± 0,1                    | 1,0 ± 0,072        | 0,928 ± 0,054      |
| Неравномерность калибра капилляров                              | 0,887 ± 0,018                  | 0,889 ± 0,024      | 0,954 ± 0,02       |
| Коэффициент извитости артериальной части капилляров             | 0,74 ± 0,022*                  | 0,735 ± 0,037*     | 0,947 ± 0,016      |
| Коэффициент извитости венозной части капилляров                 | 0,892 ± 0,043                  | 0,889 ± 0,04       | 0,83 ± 0,039       |
| Артериоло-венулярный коэффициент                                | 0,244 ± 0,022*                 | 0,226 ± 0,028*     | 0,435 ± 0,047      |
| Расстояние между капиллярами, мкм                               | 191,7 ± 4,44                   | 195,19 ± 4,06      | 195,33 ± 12,93     |
| Диаметр артериальной части капилляров, мкм                      | 12,41 ± 0,42*                  | 12,28 ± 1,02*      | 19,87 ± 2,47       |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм                          | 51,35 ± 5,22                   | 54,64 ± 3,62       | 45,89 ± 4,85       |
| Диаметр капилляров, мкм   | 11,06 ± 0,53                   | 11,3 ± 0,705       | 12,04 ± 1,45       |
| Расстояние между артериальной и венозной частью капилляров, мкм | 11,7 ± 0,8*                    | 12,21 ± 0,65*      | 16,4 ± 1,47        |
| Коэффициент поперечной деформации капилляров                    | 12,47 ± 0,89*                  | 13,4 ± 1,33*       | 5,45 ± 0,41        |
| Скорость капиллярного кровотока, мкм/с                          | 450,48 ± 9,2                   | 450,68 ± 23,21*    | 541,625 ± 22,14    |
| Длина периваскулярной зоны, мкм                                 | 104,02 ± 3,4                   | 103,25 ± 2,6       | 104,03 ± 2,68      |

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ . Статистическая значимость различий показателей в динамике отсутствовала:  $p > 0,05$ .

В динамике катамнестического наблюдения у детей с БА выявлен процесс адаптационного ремоделирования капиллярной сети, повышенная извитость артериальной части капилляров (КИа у детей с БА составил  $0,735 \pm 0,037$ , в контрольной группе —  $0,947 \pm 0,016$ ;  $p < 0,03$ ; НКа у детей с БА —  $0,813 \pm 0,024$ , в контрольной группе —  $0,993 \pm 0,046$ ;  $p < 0,05$ ) (см. табл. 10). КИв был более высоким у детей с БА ( $0,889 \pm 0,04$ ) по сравнению с контрольной группой ( $0,83 \pm 0,039$ ) ввиду склонности к гомогенной дилатации венозной части ( $p > 0,05$ ). КПДК был достоверно выше у детей с БА, чем в контрольной группе ( $13,4 \pm 1,33$  и  $5,45 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Все эти изменения также способствовали снижению векторных характеристик кровотока у детей с БА ( $450,68 \pm 23,21$  мкм/с) по сравнению с контрольной группой ( $541,625 \pm 22,14$  мкм/с) ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения явились следствием постоянно протекающего патологического процесса в легких и в сочетании с увеличением количества эпизодов бронхообструкции, а также усилением гипоксии вели к еще большему ухудшению оксигенации тканей, вызывая адаптационные изменения в микроциркуляторном звене кровообращения.

Кроме того у детей, сформировавших БА и имеющих изменения микроциркуляции, было выявлено, что уменьшение АВК имеет отрицательную корреляционную связь с такими параметрами, как наличие патологического течения беременности (повышение артериального давления, угроза прерывания) и степенью ОАА ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,03$  и  $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

У детей с БА отмечены достоверные корреляции между наличием ППЦНС и показателем неравномерности калибра артериол ( $r = 0,71$ ) (рис. 17, а), АВК ( $r = 0,8$ ) (рис. 17, б); возрастом дебюта БА и КИа ( $r = 0,47$ ); наличием патологического течения беременности (повышение артериального давления, угроза прерывания) и АВК ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Данные корреляции могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи центральной нервной системы и морфологических изменений в капиллярном русле, которые, по всей видимости, вызваны функциональным дисбалансом сосудистой регуляции на уровне высших нейровегетативных центров.



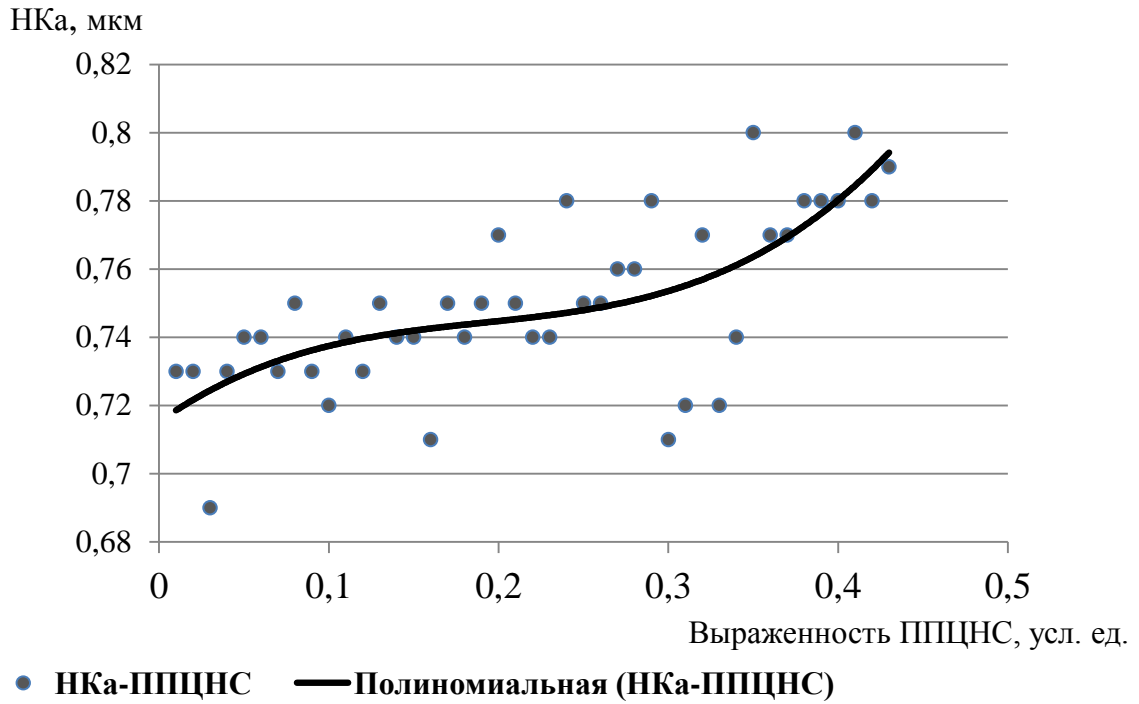
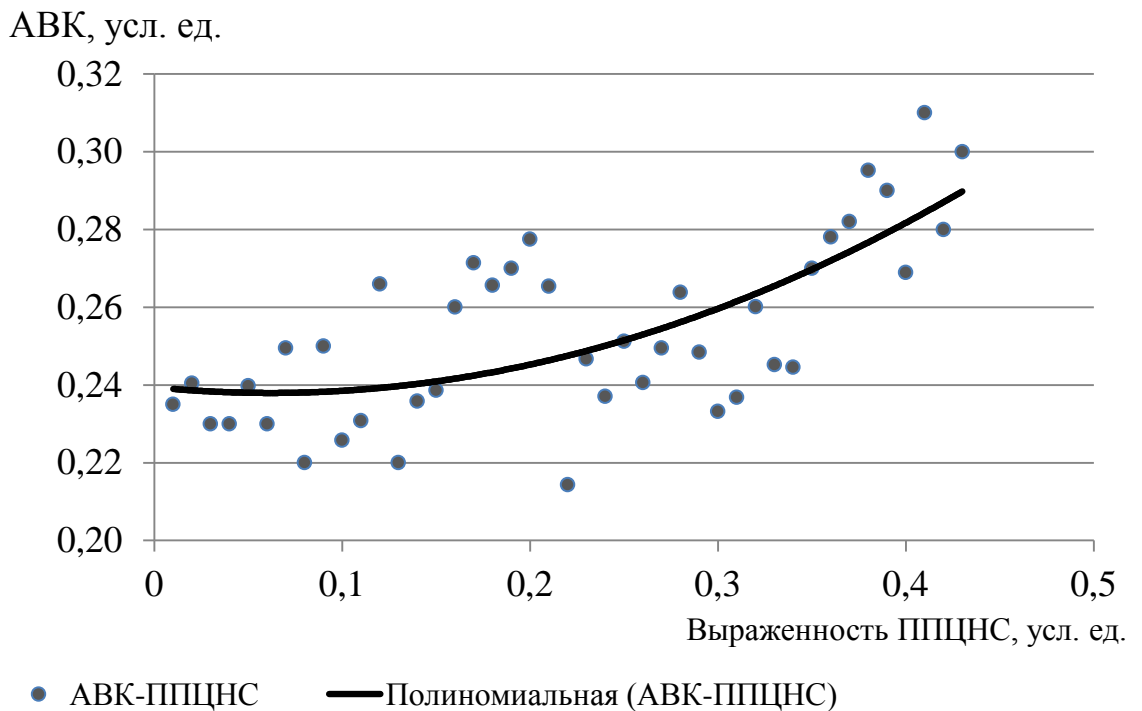
*a**б*

Рис. 17. Корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности неврологической симптоматики и морфологических изменений в капиллярном русле: *a* — неравномерностью калибра артериол ( $r = 0,71$ ); *б* — артериоло-венулярным коэффициентом ( $r = 0,8$ ) у детей с бронхиальной астмой

У детей со сформировавшейся БА отмечались более существенные достоверные изменения ВСП в отличие от практически здоровых детей. Показатели оценки ВСП у детей с БА представлены в таблице 11.

Таблица 11

Показатели variability ритма сердца у детей со сформировавшейся бронхиальную астму,  $M \pm m$

| Показатель              | Пациенты с астмой | Контрольная группа | Критерий Уилкоксона |
|-------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| SDNN                    | 44,49 ± 2,37      | 30,54 ± 0,66       | <0,05               |
| RMSSD                   | 38,56 ± 2,44      | 24,81 ± 0,78       | <0,03               |
| SI                      | 181,74 ± 12,05    | 305,49 ± 21,3      | <0,03               |
| IC                      | 6,4 ± 0,78        | 6,58 ± 0,48        | >0,05               |
| HF                      | 37,36 ± 2,3       | 24,39 ± 1,43       | <0,05               |
| LF                      | 43,58 ± 1,6       | 51,9 ± 1,23        | >0,05               |
| LF/HF                   | 1,38 ± 0,14       | 4,71 ± 0,28        | <0,05               |
| pNN50,%                 | 16,22 ± 2,0       | 5,82 ± 0,33        | <0,03               |
| Амплитуда моды (АМо), % | 57,19 ± 1,8       | 63,73 ± 1,43       | >0,05               |

У детей с БА выявлено незначительное повышение спектра высокочастотного компонента variability, показывающего относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции по сравнению с контрольной группой ( $37,36 \pm 2,3$  и  $24,39 \pm 1,43$  соответственно;  $p < 0,05$ ), в то же время снижение спектра низкочастотного компонента variability, отражающего уровень активности вазомоторного центра ( $43,58 \pm 1,6$  и  $51,9 \pm 1,23$ ;  $p > 0,05$ ). Отношение LF/HF у детей с БА было ниже ( $1,38 \pm 0,14$ ), чем у практически здоровых детей ( $4,71 \pm 0,28$ ) ( $p < 0,05$ ). Показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (pNN50) у детей, сформировавших БА, был значительно больше ( $16,22 \pm 2,0$ ), чем в контрольной группе ( $5,82 \pm 0,33$ ) ( $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе у пациентов с БА выявлены положительные корреляции между SDNN и КПДС ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ); RMSSD и АВК ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,06$ ); отрицательные — между SI и КПДС ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ); SDNN и диаметром венулярной части капилляров ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,06$ ), что свидетельствует о тесной взаимосвязи вегетативного дисбаланса и микроциркуляторных изменений.

Уровень общего IgE в крови у детей, сформировавших БА, был значимо выше ( $92,72 \pm 33,48$  МЕ/мл) возрастной нормы (до 25 МЕ/мл), что отражало более выраженную атопическую направленность иммунного ответа у этих детей (табл. 12, рис. 18).

Таблица 12

Уровень иммунологических показателей в крови  
у детей, сформировавших бронхиальную астму

| Группа              | TNF-alfa         | ICAM1              | Общий IgE           |
|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| Дети с БА           | $11,09 \pm 4,64$ | $407,47 \pm 28,41$ | $92,72 \pm 33,48^*$ |
| 1-я группа (n = 37) | $7,27 \pm 2,01$  | $398,78 \pm 16,72$ | $98,86 \pm 21,42$   |
| 2-я группа (n = 21) | $9,85 \pm 3,35$  | $370,38 \pm 20,42$ | $27,67 \pm 7,48^*$  |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между детьми с БА и 2-й группой: \* —  $p < 0,05$ .

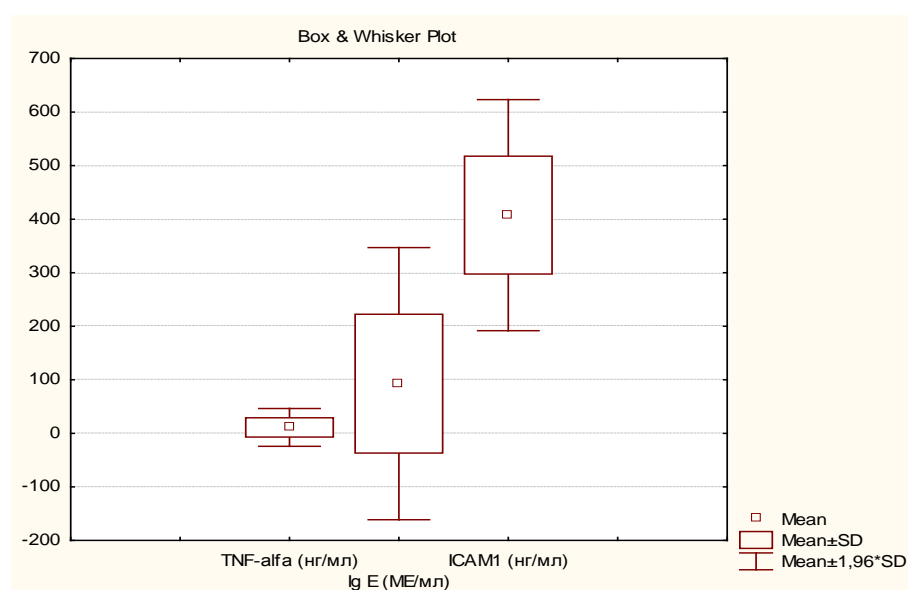


Рис. 18. Содержание в крови общего IgE, TNF-alfa и ICAM1 у детей с бронхиальной астмой

Уровень TNF-alfa у детей, сформировавших БА, был немного выше по сравнению с детьми, перенесшими ООБ без ОАА ( $11,09 \pm 4,64$  и  $9,85 \pm 3,35$  нг/мл соответственно;  $p > 0,05$ ). При определении ICAM1 у детей с БА было отмечено существенное повышение его значения ( $407,47 \pm 28,41$  нг/мл) по сравнению с детьми 2-й группы ( $370,38 \pm 20,42$  нг/мл;  $p > 0,05$ ) (табл. 12). Полученные результаты можно было расценить как косвенное свидетельство возможной реализации минимального персистирующего воспаления.

У детей, сформировавших БА и имеющих изменения микроциркуляции, были установлены более сильные корреляционные связи между иммунологическими и клиническими параметрами. Так, высокий ИРЗ сопровождался повышением ICAM1 ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,06$ ) и TNF-alfa ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,07$ ). Повышение температуры тела при ОРВИ свыше  $38,5^\circ\text{C}$  отрицательно коррелировало с содержанием общего IgE в сыворотке крови ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), положительно — с ICAM1 ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,03$ ). У данной категории пациентов были выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи между диаметром артериальной части капилляров и НКка с содержанием в крови общего IgE и ICAM1:  $r_{\text{Da-IgE}} = -0,44$  ( $p = 0,05$ );  $r_{\text{HKa-IgE}} = -0,41$  ( $p = 0,06$ );  $r_{\text{Da-ICAM1}} = -0,35$  ( $p = 0,06$ );  $r_{\text{HKa-ICAM1}} = -0,4$  ( $p = 0,05$ ). Более высокий уровень общего IgE и ICAM1 в сыворотке крови соответствовал более выраженным изменениям микроциркуляторных показателей в артериальном отделе капилляров. Также было установлено, что КПДК положительно коррелировал с TNF-alfa ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,05$ ).

Корреляционный анализ свидетельствовал о тесной взаимосвязи изучаемых клинических, микроциркуляторных, функциональных, иммунологических параметров у детей с БА.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей, сформировавших БА, в грудном и раннем возрасте имеются выраженные изменения в терминальном отделе микроциркуляторного русла, а также существенный дисбаланс вегетативной нервной системы, которые, скорее всего, носят адаптационный характер.

Для решения вопроса о диагностической значимости выявленных микроциркуляторных изменений нами проведен факторный и кластерный анализ, в результате которого удалось определить наиболее значимые прогностические микроциркуляторные параметры, характерные для детей с БА. Среди критериев фигурировали: 1) увеличение диаметра венозной части капилляров от 41,85 мкм и более (чувствительность — 97,56%, специфичность — 77,4%); 2) уменьшение АВК с 0,244 и менее (чувствительность — 95,35%, специфичность — 90,24%); 3) увеличение КПДК с 10,0 и более (чувствительность — 97,44%, специфичность — 92,01%). При этом было установлено, что наличие совокупности отклонений трех показателей капиллярного русла свидетельствует о возможности формирования БА.

У всех детей с БА все установленные при помощи факторного и кластерного анализа показатели терминального отдела микроциркуляторного русла отличались от доверительного среднего показателя (табл. 13).

Таблица 13

Число детей со сформировавшейся бронхиальной астмой  
и имеющих отклонение от доверительного среднего показателя

| Показатели                                   | Исходные данные   | Доверительный средний показатель и направленность его отклонения | Число детей с БА, имеющих отклонение от доверительного среднего показателя, абс. (%) |
|--|-------------------|--|--|
| Артериоло-веноулярный коэффициент            | $0,244 \pm 0,022$ | 0,244 и менее  | 28 (96,6)  |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм       | $51,35 \pm 5,22$  | 41,85 мкм и более  | 29 (100)   |
| Коэффициент поперечной деформации капилляров | $12,47 \pm 0,89$  | 10,0 и более   | 29 (100)   |

В ходе катamnестического обследования выявлено, что у пациентов с БА сохранялись изменения микроциркуляторных показателей, имеющих прогностическое значение (табл. 14).

Таблица 14

Исходные и катamnестические параметры  
терминального отдела микроциркуляторного русла  
у детей с бронхиальной астмой

| Показатели                             | Исходные данные   | Данные в катamnезе |
|--|-------------------|--------------------|
| АВК                                    | $0,244 \pm 0,022$ | $0,226 \pm 0,028$  |
| Диаметр венозной части капилляров, мкм | $51,35 \pm 5,22$  | $54,64 \pm 3,62$   |
| КПДК                                   | $12,47 \pm 0,89$  | $13,4 \pm 1,33$    |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей во всех столбцах отсутствует:  $p > 0,05$ .

Приводим клинические примеры примененного нами способа прогнозирования с помощью капилляроскопии ногтевого ложа формирования БА у детей грудного и раннего возраста, перенесших ООБ.

### Клинический пример 1.

Больной А., 8 месяцев, находился под наблюдением с 7 месяцев. Мальчик от третьей беременности, вторых родов. Наследственность отягощена по аллергопатологии по материнской линии. Семья проживает в частном доме, есть собака и кошка, в ванной комнате имеются грибковые разрастания плесени. Из анамнеза известно, что с рождения ребенок находится на искусственном вскармливании, в период введения первого прикорма отмечалось периодическое покраснение кожи щёк, шелушение голеней. В 6 месяцев перенес первый эпизод ООБ. При взятии под наше наблюдение проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа. Были оценены следующие показатели:

диаметр венозной части капилляров — 48,55 мкм, АВК — 0,243, КПДК — 10,3. Так как эти параметры терминального отдела микроциркуляторного русла выходили за пределы доверительных средних показателей, то прогнозировалось формирование у ребенка БА, что подтвердилось наблюдением в течение двух лет. В 2 года мальчик был обследован в аллергологическом отделении детской клинической больницы и ему был выставлен диагноз: «БА легкой степени, интермиттирующее течение».

### **Клинический пример 2.**

Больной К., 12 месяцев, находился под наблюдением с 10 месяцев. Мальчик от второй беременности, вторых родов. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца поллиноз. Первый эпизод затрудненного дыхания развился в 9 месяцев. В 10 месяцев отмечался повторный эпизод ООБ. Семья проживает за городом при высокой скученности, есть домашние животные (морская свинка и кошка). До 2 месяцев ребенок находился на грудном вскармливании, в период перевода на искусственное вскармливание отмечалось периодическое шелушение голеней и предплечья. При взятии под наше наблюдение проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа. Были оценены следующие показатели: диаметр венозной части капилляров — 52,4 мкм, АВК — 0,24, КПДК — 11,2. Так как эти параметры выходили за пределы доверительных средних показателей, то прогнозировалось формирование у ребенка БА, что подтвердилось наблюдением за ним через 32 месяца. В 2,5 года было проведено комплексное аллергологическое обследование по месту жительства, выставлен диагноз: «БА легкой степени, интермиттирующее течение».

### **Клинический пример 3.**

Больной Ю., 1 год 2 месяца, находился под наблюдением с 1 года 1 месяца. Мальчик от первой беременности. Анамнез по аллергопатологии не отягощен. Семья проживает в многоквартирном доме на 4 этаже, домашних животных нет. На первом году жизни рос и развивался без особенностей,

аллергических реакций не отмечалось. В возрасте 1 года 1 месяца перенес эпизод ООБ. При взятии нами под наблюдение проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа. Были оценены следующие показатели диаметр венозной части капилляров — 40,1 мкм, АВК — 0,415, КПДК — 5,6. Так как эти параметры не выходили за пределы доверительных средних показателей, то развитие БА не прогнозировалось, что было подтверждено последующим клиническим наблюдением в течение 2 лет.

#### **Клинический пример 4.**

Больная А., 11 месяцев, находилась под наблюдением с 10 месяцев. Девочка от второй беременности. Анамнез по аллергопатологии отягощен — у отца атопический дерматит. Семья проживает в многоквартирном доме на 7 этаже, есть домашние животные (собака). До 2 месяцев находилась на грудном вскармливании, с 2 месяцев преимущественно искусственное вскармливание. С рождения до 7 месяцев отмечались периодические высыпания в области щек. На первом году жизни в развитии от сверстников не отставала. В возрасте 10 месяцев перенесла эпизод ООБ. При взятии нами под наблюдение проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа. Были оценены следующие показатели: диаметр венозной части капилляров — 40,8 мкм, АВК — 0,37, КПДК — 8,6. Часть выбранных параметров (диаметр венозной части капилляров) терминального отдела микроциркуляторного русла выходили за пределы доверительных средних показателей. В катамнезе в течение 2 лет БА не сформировалась, повторного эпизода бронхообструкции не отмечалось.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что прогноз детей, перенесших в грудном и раннем возрасте ООБ, весьма проблемный. Больше чем у половины этих детей регистрируется типичная БА, причем у них уже изначально отмечаются более выраженные изменения капиллярного русла.



Выявленные изменения на микроциркуляторном уровне являются не только следствием аллергического воспаления и гипоксии в органах и тканях, но и сочетаются с вегетативным дисбалансом, что может определять течение и развитие БА у детей грудного и раннего возраста.

Предложенные критерии микроциркуляторных изменений у детей грудного и раннего возраста, перенесших ООБ, могут быть использованы в качестве дополнительных для дифференциально-диагностических целей и оценки прогноза формирования БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА у детей в возрасте до 3 лет имеет высокую вариабельность клинических проявлений, обусловленных их анатомо-физиологическими особенностями. С другой стороны, перечень патологических состояний, сопровождающихся синдромом ООБ у детей грудного и раннего возраста, достаточно широк [36, 83, 59].

В числе многих факторов, влияющих на формирование БА, важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции. Одним из высокоинформативных методов объективной оценки состояния микроциркуляции является прямая её визуализация [95]. Но до сих пор сохраняется много нерешенных вопросов в области морфологии и функционирования капилляров у детей, что важно для своевременной диагностики и эффективного лечения нарушений [163, 221].

Изучение механизмов развития заболевания позволит повысить эффективность ранней диагностики и улучшить качество жизни детей.

С целью определения прогностического значения микроциркуляторных изменений в формировании БА в условиях поликлиники было обследовано 125 детей в возрасте от 2 до 36 месяцев, перенесших 1–2 эпизода ООБ, у которых на момент включения в исследование отсутствовали признаки острой респираторной инфекции и ООБ в течение 2 месяцев.

Диагностика ООБ осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [40]. БА диагностировали в соответствии с положениями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [14]. Все пациенты получали общепринятую этиотропную, бронхолитическую, по показаниям противовоспалительную терапию, а также симптоматическое лечение.

В зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза обследованные были распределены на 2-й группы: 1-я группа — 62 ребенка с ОАА, 2-я группа — 63 ребенка без ОАА. В контрольную группу включено 55 практически здоровых детей без ОАА, не болевших ОРИ в течение последнего месяца и более. Группы детей были сопоставимы по возрасту. В катамнезе в течение 24 месяцев обследовано 83 пациента.

Исследование проводили по единому плану, включающему общеклинические методы (сбор анамнеза, осмотр, анкетирование родителей, при необходимости привлекали специалистов: аллерголога, пульмонолога, невролога, оториноларинголога, фтизиатра и др.). Всем пациентам с БА диагноз устанавливался в условиях аллергологического и/или пульмонологического отделения либо городского аллергокабинета, областного консультативно-диагностического центра.

Сведения из анамнеза и особенности заболеваемости дополнялись информацией из учетной формы № 112/у (история развития ребенка).

Согласно общепринятым методикам проводилось комплексное обследование, включающее клиническую и лабораторную часть.

В работе нами была использована специально разработанная анкета, включающая разделы, которые соответствовали поставленным задачам: оценка отягощенности аллергологического анамнеза (отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, наличие острых аллергических реакций, особенности бытовой обстановки и т. д.); наличие патологии беременности и родов у матери (особенности течения беременности, родов и периода новорожденности у ребенка); особенности течения бронхообструкций (возраст дебюта и частота ООБ, повышение температуры тела при ОРИ, кратность ОРИ); наблюдение ребенка специалистами (неврологом, аллергологом, офтальмологом и др.); наличие и выраженность синдрома срыгивания, тремора, наличие ППЦНС, оценка по шкале Апгар, курение родителей (иных родственников) и их профессиональная вредность, место проживания и количество проживающих вместе людей, наличие домашних животных и пылесборников (ковры, книги, шкафы, цветы, мягкие игрушки).

Наряду с общеклиническими методами обследования проводилась оценка состояния микроциркуляторного русла в динамике методом компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа при помощи цифровой камеры-окуляра «DCM 800», микроскопа «Биомед-1» и осветительной системы. Иммунологическое обследование включало определение уровня общего IgE (ЗАО «Алкор Био», Россия), TNF-alfa (ООО «Цитокин», Россия), ICAM 1 («Bender MedSystems», Австрия). Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка ВСР с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия).

Известно, что триггером развития ООБ, а впоследствии и БА, является респираторная инфекция, особенно в первые годы жизни ребенка [15, 55, 77].

В связи с этим проведен анализ анамнестических данных и медицинских документов, в результате которого выявлено, что возраст дебюта ООБ у детей 1-й группы был более ранним ( $5,4 \pm 0,7$  мес.), чем во 2-й группе ( $9,3 \pm 1,6$  мес.) ( $p < 0,05$ ). Дети без ОАА чаще болели ОРИ, чем дети с ОАА (ИРЗ —  $0,41 \pm 0,18$  и  $0,32 \pm 0,13$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Повышение температуры тела при ОРИ выше  $38,5^\circ\text{C}$  в 1-й группе отмечалось в 17,7% случаев, во 2-й группе — у 34,9% детей ( $p < 0,05$ ). Практически у всех пациентов 1-й группы (83%) наблюдалось повышение частоты ОРИ в марте-апреле в отличие от 2-й группы.

У детей 1-й группы при повторных эпизодах ООБ продолжительность периода бронхообструкции, реконвалесценции была более длительной ( $10,7 \pm 2,1$  дня) по сравнению со 2-й группой ( $8,6 \pm 1,7$  дня) ( $p < 0,07$ ).

Применение ингаляций бронхолитических препаратов (беродуала) при помощи небулайзера для купирования первого эпизода бронхообструкции было эффективно у 83% пациентов 1-й группы и у 78% 2-й группы, остальным детям потребовалось назначение комбинации ингаляционных бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов (будесонида суспензия) ( $p > 0,05$ ).

Небулайзерная терапия ингаляционными кортикостероидами при повторных обструкциях применялась с одинаковой частотой: у 34% детей с ОАА и у 31% — без ОАА ( $p > 0,05$ ). Парентеральное введение преднизолона для купирования бронхообструкции чаще проводилось детям 1-й группы (6,5% случаев), чем 2-й группы (4,7%) ( $p > 0,05$ ).

При анализе клинических особенностей ОРИ было отмечено, что среди детей 1-й группы, имевших на первом году жизни исходный ИРЗ менее 0,3 и перенесших 1 эпизод ООБ, в 69% случаев в дальнейшем чаще развивались повторные эпизоды ООБ ( $p < 0,03$ ). Среди детей 2-й группы, у которых был также однократно перенесен эпизод ООБ, но на первом году жизни исходный ИРЗ был выше 0,42, в дальнейшем вовлечение нижних отделов респираторного тракта отмечалось значительно реже — лишь у 32,5% детей ( $p > 0,05$ ).

Дисрегуляция вегетативных нервных центров в результате ППЦНС (в 60% случаев гипоксически-ишемического генеза 1, 2 степени) привела к нарушению вегетативного обеспечения функционирования эффекторной системы в поддержании гомеостаза.

44 ребенка (70,9%) 1-й группы и 31 (49,2%) 2-й группы находились на учете у невролога с диагнозом: ППЦНС гипоксического генеза — церебральной ишемии 1, 2 степени ( $p > 0,05$ ). Среди данной категории пациентов в 85,3% ( $n = 65$ ) случаев выявлено неблагополучие в ante- и интранатальном периодах, что могло способствовать формированию ППЦНС.

При исследовании более чем у половины (59,7%) пациентов 1-й группы и у 44,5% детей 2-й группы при помощи нейросонографии была диагностирована органическая патология головного мозга легкой или средней тяжести. Причем у детей с ООБ степень отягощенности аллергоанамнеза (в баллах) тесно коррелировала с тяжестью перинатальной патологии ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,04$ ).

У пациентов 1-й группы наследственная отягощенность по atopическим заболеваниям имела место в 100,0% семей, в том числе БА — у 32,26% ( $n = 20$ ) детей. В 43,6% ( $n = 27$ ) случаев atopические заболевания (в основном

БА, и/или аллергический ринит, и/или атопический дерматит) отмечались у родственников по линии матери, в 22,6% ( $n = 14$ ) — у родственников по линии отца, в 3,2% ( $n = 2$ ) — у сиблингов, в 16,1% ( $n = 10$ ) — у матери, в 17,7% ( $n = 11$ ) — у отца ребенка. Явная предрасположенность к атопическим заболеваниям (патология у двух и более родственников в 2 и более поколениях) определялась у 12,9% ( $n = 8$ ) детей.

У большинства (82,5%) пациентов 1-й группы отмечались проявления аллергического дерматита (в виде красноты, сухости, зуда или их сочетания, эпизодов мокнутия и наличия корочек). Острые аллергические реакции в виде крапивницы и/или ангионевротического отека отмечались у 6,45% ( $n = 4$ ) детей этой группы.

Предрасположенность к аллергической патологии играет главенствующую роль в развитии БА. Но немаловажным является также вклад факторов внешней среды в развитие болезни, т. к. при определенных условиях наследственность может и не реализоваться или реализоваться в более поздние сроки [7, 67]. В ходе нашего исследования было установлено, что у всех включенных в исследование детей, перенесших ООБ, имеет место совокупность факторов, определяющих отягощенность биологического, генеалогического, а у части — и социального анамнеза. Так, 30,7% родителей детей 1-й группы и 17,4% 2-й группы ( $p > 0,05$ ) указали на наличие профессиональных вредностей. У 12,9% пациентов 1-й группы и у 15,9% 2-й группы ( $p > 0,05$ ) отмечались проблемы в жилищно-бытовой сфере (сырость, плесень в доме или квартире, имелись пылесборники, скученность людей при проживании). Раннее начало ООБ коррелировало с проблемами в жилищно-бытовой сфере (в первую очередь, скученность при проживании ( $r = 0,62$ ), сырость в квартире ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ )). 35,5% ( $n = 22$ ) родителей детей 1-й группы и 42,9% ( $n = 27$ ) — 2-й группы указали на постоянный контакт ребенка с домашними животными (кошки, собаки, аквариумные рыбки, домашние птицы, экзотические животные) в месте проживания ( $p > 0,05$ ). Все это способствовало повы-

шенной сенсibilизации, частым обострениям аллергических заболеваний, утяжеляло их течение и согласуется с данными ранее проведенных исследований [58].

Для оценки биологического анамнеза анализировались сведения о развитии детей в антенатальном (в течение первого, второго и третьего триместров беременности), интранатальном, раннем неонатальном, неонатальном, постнатальном периодах онтогенеза.

Было выявлено, что в антенатальном периоде в обеих группах наблюдения факторы риска (наличие ОРВИ во время беременности, обострение хронических заболеваний матери, профессиональная вредность, срок беременности, курение или психоэмоциональные стрессы) достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

При анализе интранатального периода отмечено, что в 1-й группе 62,9% ( $n = 39$ ) детей были рождены от первых родов, 32,3% ( $n = 20$ ) — от вторых, 4,8% ( $n = 3$ ) — от третьих. 71,4% ( $n = 45$ ) детей 2-й группы были рождены от первых родов, 27,0% ( $n = 17$ ) — от вторых, 1,6% ( $n = 1$ ) — от третьих ( $p > 0,05$ ). В большинстве случаев в 1-й и 2-й группе роды были срочными (93,5 и 87,3% соответственно;  $p > 0,05$ ). В 6,5% ( $n = 5$ ) случаев 1-й группы и в 7,93% ( $n = 5$ ) во 2-й группе — преждевременными (срок 35–36 недель) ( $p > 0,05$ ).

Отклонения в течении интранатального периода (преждевременное излитие околоплодных вод, быстрые или затяжные роды, длительный безводный промежуток, дискордантность родовой деятельности и т. д.) наблюдались у 62,9% ( $n = 39$ ) детей в 1-й группе и у 52,4% ( $n = 33$ ) — во 2-й группе ( $p > 0,05$ ). При рождении у 9,7% ( $n = 6$ ) детей 1-й группы и у 6,4% ( $n = 4$ ) 2-й группы отмечалось излитие окрашенных меконием околоплодных вод, у 21,0% ( $n = 13$ ) детей 1-й группы и у 9,5% ( $n = 6$ ) 2-й группы имело место обвитие пуповиной вокруг шеи ( $p > 0,03$ ). У 21,0% ( $n = 13$ ) детей 1-й группы и у 6,4% ( $n = 4$ ) 2-й группы оценка по шкале Апгар на первой минуте равня-

лась 6–7 баллам (р). Оценка по шкале Апгар менее 6 баллов на первой минуте отмечалась у 12,9% (n = 8) и у 3,17% (n = 2) детей в 1-й и 2-й группах соответственно (р < 0,05).

Полученные данные о значительной распространенности социальных и биологических факторов риска у детей с ООБ согласуются с результатами многих исследований отечественных и зарубежных авторов, которые утверждают, что организация высококачественного лечения БА, как и своевременная профилактика, невозможны без знаний истинной распространенности, этиологии и факторов риска в соответствии с международными стандартами программы ISAAC («International Study of Asthma and Allergy in childhood» [31, 51, 72, 156, 225]. В ходе исследования Е. В. Глушко выявлены наиболее существенные факторы риска развития аллергических заболеваний, в частности БА: наличие наследственной атопии у родителей (58,8%); профессиональная деятельность родителей, сопряженная с неблагоприятными условиями труда, особенно у детей, проживающих в экологически неблагополучных условиях (14,2%); частые обострения соматической патологии (40,6%); пассивное курение (45,8%) и табакозависимость детей (2,6%) [30].

По мнению ряда авторов, ведущими факторами формирования БА были: частые ОРВИ и их осложненное течение, начинающиеся в более раннем возрасте, раннее искусственное вскармливание, атопический дерматит на первом году жизни, патологическое течение периода новорожденности, неудовлетворительные жилищно-коммунальные условия (коммунальные квартиры, скученность, печное отопление), неполная семья, наличие домашних животных [2, 31, 36, 39, 65, 186]. Н. Е. Арестовой установлено, что дети с установленным диагнозом БА чаще начинали свое обучение в школе и посещение детского сада в более раннем возрасте, а также чаще проживали в семьях с уровнем дохода на человека, превышающим прожиточный минимум (р < 0,05) [5].

При проведении сравнительного анализа состояния здоровья и особенностей анамнеза детей обеих групп наблюдения был выявлен ряд статистиче-



ски значимых закономерностей в зависимости от наличия ППЦНС гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1, 2 степени. Так, у детей с ППЦНС достоверно чаще, чем у пациентов без ППЦНС, отмечались факторы риска как в социальном (профессиональные вредности родителей, курение отца и/или матери), так и в биологическом анамнезе — анте-, интра- и раннем постнатальном периодах. У этих пациентов также отмечались достоверные корреляционные взаимосвязи между наличием ППЦНС и угрозой прерывания беременности ( $r = 0,74$ ), гестозами во время беременности у матери ( $r = 0,73$ ), количеством родов ( $r = 0,63$ ).

Дети с ППЦНС в анамнезе имели достоверно более высокий исходный ИРЗ ( $0,48 \pm 0,15$ ), чем при отсутствии ППЦНС (ИРЗ —  $0,3 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ). Начало дебюта ООБ было достоверно более ранним у пациентов с ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Тяжесть ППЦНС тесно коррелировала с выраженностью синдрома срыгивания у детей ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,05$ ), наличием раннего появления в крови эозинофилов ( $r = -0,69$ ;  $p = 0,07$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ППЦНС гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1, 2 степени может явиться одним из детерминированных факторов в развитии частых ОРИ, а также более раннем начале ООБ.

Итак, наши данные свидетельствуют о том, что для детей, перенесших ООБ на фоне ОАА в возрасте до 3 лет, характерны высокая частота ППЦНС гипоксически-ишемического генеза 1, 2 степени; более ранний дебют ООБ; более длительный период бронхообструкции; высокий ИРЗ без повышения температуры тела; наличие высокой отягощенности биологического и социального анамнеза. Это является обоснованием для углубленного обследования данной категории пациентов с целью исключения БА, что согласуется с мнением большинства авторов, свидетельствующих о высокой частоте БА среди детей с повторными эпизодами бронхообструкции [56].

Наличие высокого риска формирования БА у детей, перенесших ООБ в грудном и раннем возрасте, явилось основой для уточнения патогенетиче-

ских механизмов развития аллергического воспаления при помощи определения микроциркуляторных изменений, иммунологических показателей, выявления их взаимосвязей с состоянием вегетативной нервной системой, влияющей на тонус микрососудов респираторного тракта.

Микроциркуляторные процессы имеют большое патогенетическое значение в развитии и течении хронического аллергического воспаления, в том числе при БА [22, 78, 95, 115, 208,246]. Имеются отдельные данные, что функциональные изменения микроциркуляции в дыхательной системе сопровождают развитие БА, а степень их выраженности определяет прогноз заболевания [139]. Наблюдение капилляров через кожу человека без её повреждения при помощи капилляроскопии дает важную информацию о динамических эффектах, которую нельзя получить непрямыми методами. В доступной литературе нам не встретились нормативы оценки прямой компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа для детей до 3 лет, что, несомненно, чрезвычайно важно в сравнительном плане.

В результате проведенной компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа было установлено, что показатели капиллярного русла достоверно не различались у практически здоровых детей (контрольная группа) в зависимости от пола и возраста ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе выявлена четкая иерархия эшелонов капиллярного русла, в поле наблюдения находились 3 эшелона капилляров. Капилляры каждого эшелона имели четкие границы, были упорядочены и структурированы. В поле наблюдения капилляры распределялись равномерно, хорошо визуализировались. Морфологических деформаций не выявлено.

Значительное внимание при изучении иммунновоспалительных процессов в патогенезе БА придается системе гемостаза, характеризующее функциональное состояние биологических мембран, дисбаланс которой проявляется изменениями ряда внутрисосудистых параметров («сладж-феномен», появление агрегантов и др.). Изучению внутрисосудистых изменений при БА посвя-

щено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [27, 147, 178, 207], в связи с этим описание гемокоагуляционных изменений в микросудистом русле не входило в задачи нашего исследования [27, 147, 178, 207].

Лейкоцитарно-тромбоцитарные конгломераты у детей контрольной группы выявлялись в малом количестве. Стаз отсутствовал. Геморрагии отмечались у 5,5% ( $n = 3$ ) детей, но имели локальный характер, без влияния на микроциркуляторные показатели. Отек периваскулярного пространства не наблюдался.

Таким образом, полученные показатели компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у практически здоровых детей грудного и раннего возраста могут служить в качестве норматива для сравнительных оценок.

В результате сравнительной оценки характеристик архитектоники и морфологии капиллярного русла у детей, перенесших ООБ, зависимости от наличия ОАА выявлено, что у пациентов 1-й группы имелись более существенные изменения этих показателей по сравнению с детьми без ОАА и контрольной группы. Так, у детей 1-й группы капиллярная сеть на уровне второго и третьего эшелона была слабо дифференцируема без четкой упорядоченности и структурированности, в отличие от пациентов 2-й группы, у которых деформация была выражена только на третьем эшелоне капилляров, а на уровне второго отмечалась нечеткая направленность ввиду образования единичных экстравазатов.

Отмечено, что у детей 1-й группы дилатация венозного отдела капилляров носила в большей степени гомогенный характер, в отличие от детей 2-й группы, где дилатация носила динамически изменяющийся гетерогенный характер, что обуславливало в обеих группах ряд изменений микроциркуляторных показателей по сравнению с практически здоровыми детьми. В свою очередь диаметр венозной части капилляров в 1-й группе ( $53,57 \pm 3,35$  мкм) был значительно больше, чем во 2-й ( $42,26 \pm 2,13$  мкм) и в контрольной группе ( $45,89 \pm 4,85$  мкм) ( $p < 0,05$ ). Склонность к дилатации и морфологические

изменения капиллярного русла в обеих группах наблюдения, особенно на фоне ОАА, обусловили резкое снижение расстояния между артериальной и венозной частью капилляров ( $p > 0,05$ ), а также выраженное увеличение КПДК ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования у пациентов 1-й и 2-й групп отмечена деформация артериальной части капилляров. Однако в 1-й группе деформация этого отдела капилляров была более выраженной, в виде неправильной формы и соприкосновения с другими капиллярами. При оценке морфологических особенностей артериальной части капилляров у детей 1-й группы также отмечена более выраженная ее извитость и деформация. Артериальная часть капилляров была достоверно больше извита у детей 1-й группы, чем у детей 2-й и контрольной групп, что отражал КИа, который у детей 1-й группы был существенно ниже ( $0,749 \pm 0,022$ ), чем у детей 2-й ( $0,827 \pm 0,024$ ) и контрольной групп ( $0,947 \pm 0,016$ ) ( $p < 0,03$ ). Диаметр артериальной части капилляров был достоверно меньше в обеих группах наблюдения (в 1-й группе —  $13,45 \pm 1,25$  мкм; во 2-й группе —  $13,09 \pm 0,92$  мкм), чем в контрольной группе ( $19,87 \pm 2,47$  мкм) ( $p < 0,03$ ). АВК был также достоверно ниже в обеих основных группах ( $0,252 \pm 0,022$  и  $0,3 \pm 0,014$ ), чем в контрольной группе ( $0,435 \pm 0,047$ ;  $p < 0,03$ ).

При анализе динамических характеристик микрокровотока у детей с ОАА выявлено более существенное снижение скорости капиллярного кровотока ( $463,97 \pm 23,04$  мкм/с) по сравнению со 2-й ( $471,13 \pm 11,22$  мкм/с) ( $p > 0,05$ ) и контрольной группами ( $541,625 \pm 22,14$  мкм/с) ( $p < 0,03$ ), что наблюдалось в результате прохождения лейкоцитов по артериальной части капилляров и собственно капиллярам. Учитывая тот факт, что у детей с ОАА количество лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов было больше за единицу времени, чем во 2-й и контрольной группах, то явления микростаза ( $0,5-1,5$  с) были также более выраженными именно у них, что в свою очередь влияло на общие динамические характеристики кровотока ( $p < 0,05$ ). Выра-

женный стаз в 1-й группе отмечался более чем у половины детей (51,6%), а во 2-й группе — лишь у каждого четвертого ребенка (у 25,4%;  $p_{1-2} < 0,05$ ). Наличие отёка периваскулярного пространства наблюдалось у 20,9% пациентов 1-й группы и у 15,9% — 2-й группы ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

Как видим, у детей, перенесших 1–2 эпизода ООБ, в периоде ремиссии имеются существенные изменения в микрососудистом русле, однако при наличии ОАА данные изменения более значимы, что может быть обусловлено влиянием на микрососудистый тонус и морфологию капиллярного русла минимального персистирующего воспаления, свойственного детям 1-й группы.

У детей, перенесших ООБ на фоне ОАА, определена достоверная корреляционная зависимость между большинством определяемых клинических особенностей течения бронхита и характеристик капиллярного русла. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между количеством перенесенных ООБ и КИа ( $r = 0,71$ ), АВК ( $r = 0,68$ ); между возрастом дебюта ООБ и КИа ( $r = 0,69$ ); между повышением температуры тела при ОРИ и КИа ( $r = 0,73$ ); между степенью ОАА и диаметром венозной части капилляров ( $r = 0,57$ ); длительностью купирования эпизода бронхообструкции и КПДК ( $r = 0,51$ ); и отрицательные корреляции — между количеством перенесенных обструктивных эпизодов и диаметром артериальной части капилляров ( $r = -0,72$ ); наличием патологического течения беременности (повышение артериального давления, угроза прерывания) и АВК ( $r = -0,58$ ); между количеством перенесенных ОРИ и КИв ( $r = -0,68$ ); повышением температуры тела при ОРИ и КПДК ( $r = -0,7$ ), диаметром венозной части капилляров ( $r = -0,67$ ). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи клинических проявлений и морфологических изменений в микроциркуляторном русле.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей, перенесших ООБ в грудном и раннем возрасте, особенно на фоне ОАА, имеют место значительные микроциркуляторные изменения, затрагивающие характеристики собственно сосудистого русла (изменение формы и диаметра рядом идущих

щих сосудов) и периваскулярного пространства (наличие отека в периваскулярном пространстве, ремоделирование капиллярной сети), что может свидетельствовать о напряжении адаптационных механизмов системы микроциркуляции и предрасполагает к персистенции аллергического воспаления.

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов, перенесших ООБ и имеющих в анамнезе ППЦНС гипоксически-ишемического генеза легкой, либо умеренной степени, отмечались более существенные морфологические изменения капилляров по сравнению с практически здоровыми детьми, а именно более выраженная гомогенная дилатация и неравномерность калибра венозной части капилляров ( $p < 0,05$ ), особенно у детей 1-й группы ( $p_{1-2} < 0,03$ ); более значимое снижение КИа ( $p < 0,05$ ) и АВК ( $p < 0,05$ ).

У детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС гипоксически-ишемического генеза, была отмечена достоверная корреляционная зависимость между неврологической симптоматикой и показателями микроциркуляции: положительные корреляции — между наличием ППЦНС и АВК ( $r = 0,84$ ); показателем неравномерности артериальной части капилляров ( $r = 0,69$ ); между наличием синдрома мышечной дистонии и снижением протяженности периваскулярной зоны до  $96,76 \pm 2,13$  мкм ( $r = 0,46$ ); незрелостью структур головного мозга (по данным нейросонографии) и неравномерностью калибра артериальной части капилляров ( $r = 0,7$ ) и отрицательные корреляции: между наличием ППЦНС и КПДК ( $r = -0,76$ ), диаметром артериальной части капилляров ( $r = -0,68$ ); между уровнем повышения резистентности сосудов головного мозга и расстоянием между артериальной и венозной частями капилляра ( $r = -0,58$ ). Выявленные корреляции свидетельствуют о существенной взаимосвязи между особенностями клинических проявлений ООБ на фоне перенесенного ППЦНС и состоянием капиллярного кровообращения.

В развитии и поддержании постоянного минимального воспаления при аллергических заболеваниях определенное место принадлежит цитокинам, факторам адгезии и простагландинам, способствующим повышению проница-

емости капилляров, гиперсекреции слизи и сокращению гладких мышц бронхов [20, 90, 169].

При определении корреляционных взаимосвязей между иммунологическими и микроциркуляторными параметрами у детей, перенесших ООБ на фоне ОАА, выявлены достоверные положительные и корреляции между неравномерностью калибра венозной части капилляров и TNF-alfa ( $r = 0,56$ ); КПДК и TNF-alfa ( $r = 0,61$ ); отрицательные корреляции между диаметром капилляров и TNF-alfa ( $r = -0,58$ ). Это свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи иммунологических маркёров аллергического воспаления и микроциркуляторных показателей.

Для определения доминирования того или иного физиологического механизма регуляции сердечного ритма с целью оценки состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка ВСР. При анализе показателей ВСР и микроциркуляторных характеристик у пациентов 1-й группы выявлены достоверные корреляционные зависимости в виде положительных корреляций между: SDNN и КПДК ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,03$ ); RMSSD и КПДК ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ); показателем низкочастотного спектра и АВК ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ); и отрицательные корреляции — между SI и КПДК ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), общего IgE ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ); между IC и состоянием барьерной функции капилляров ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем pNN50 и ICAM1 ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ); показателем соотношения LF/HF и уровнем дилатации венозного отдела ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи вегетативного дисбаланса и микроциркуляторных изменений.

При катамнестическом наблюдении у 34,9% пациентов, перенесших ООБ, была диагностирована БА лёгкой или средней тяжести. Причем данный диагноз установлен более чем у половины (у 54,6%) детей 1-й группы в отличие от 2-й группы (12,8%;  $p < 0,05$ ). Единичные (1–2) эпизоды ООБ отмечены у 18,2% детей 1-й группы и у 38,5% детей 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Не было повторных эпизодов ООБ у 27,2% детей 1-й группы и у 48,7% пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

В катамнезе большинство микроциркуляторных показателей у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не изменилось. Однако в 1-й группе наблюдалось прогрессирование морфологических изменений в капиллярном русле, а также ряда показателей, косвенно отражающих адаптивные преобразования терминального звена микроциркуляции: КПДК увеличился с  $11,64 \pm 1,33$  до  $12,29 \pm 1,68$ ; в то время как уровень АВК уменьшился с  $0,252 \pm 0,022$  до  $0,23 \pm 0,021$  ( $p < 0,03$ ). Во 2-й группе были обнаружены коллатеральные пути микрокровотока, которые образовывались на уровне второго эшелона и концевых капилляров, что свидетельствовало о некотором увеличении адаптационных возможностей.

С учетом выявленных особенностей в состоянии микроциркуляторного русла был проведен сравнительный анализ клинических особенностей детей, перенесших ООБ на фоне ОАА. В зависимости от наличия микроциркуляторных изменений эти пациенты были распределены на 2 подгруппы: 1А — 25 детей с изменениями микроциркуляции и 1Б — 18 детей без изменений микроциркуляции.

Изменения микроциркуляции констатировали при отклонении 3 и более критериев от контрольной группы более чем на  $1\sigma$  (умеренные) и более чем на  $2\sigma$  (выраженные). Об изменениях микроциркуляции судили по следующим показателям: неравномерность калибра артериальной части капилляров, АВК, диаметру артериальной части капилляров, расстоянию между артериальной и венозной частью капилляров, КПДК.

В катамнезе выявлено, что у большинства детей (у 76%) 1А подгруппы сформировалась БА ( $p_{А-Б} < 0,03$ ). Только у четверти детей наблюдались единичные (1–2) повторные эпизоды бронхообструкции ( $p_{А-Б} < 0,05$ ). Эпизоды ООБ в катамнезе отсутствовали лишь у 4 детей этой подгруппы ( $p_{А-Б} < 0,05$ ).

У детей 1А подгруппы были отмечены статистически значимые корреляционные связи между микроциркуляторными параметрами, особенностями острой респираторной заболеваемости и ОАА. В частности, была установлена



положительная корреляционная связь между КПДК и возрастом дебюта ООБ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,03$ ).

При сравнительной оценке данных капилляроскопии ногтевого ложа выявлено, что у пациентов с БА сохранялись значимые изменения большинства микроциркуляторных показателей. Это может свидетельствовать о выраженной напряженности компенсаторных механизмов и снижении адаптивности микроциркуляторного русла к условиям нарушения легочной вентиляции на фоне хронического аллергического воспаления. Однако данные изменения не компенсировали функциональные изменения микроциркуляции, а приводили к еще большему истощению периферического кровообращения, что в свою очередь усиливало процесс активного ремоделирования капиллярного русла.

В ходе катамнеза отмечено, что у пациентов с БА определялись выраженные структурные изменения архитектоники микрососудистого русла (капилляры клубочкообразной, спиралевидной и древовидной формы) по сравнению с детьми без повторных эпизодов ООБ, а также контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Данные изменения архитектоники капиллярного русла могли способствовать неравномерности капиллярного кровотока, нарушению процессов трансапиллярного обмена и микростазу, особенно при прохождении лейкоцитов по капиллярам.

Полученные нами результаты не противоречат данным ряда исследователей о нарушениях гемо-, микроциркуляции, межклеточных взаимодействиях в крови у детей с БА [28, 65, 89, 97].

Развитие процессов ремоделирования капиллярной сети у детей с БА в катамнезе проявлялось повышенной извитостью артериальной части капилляров ( $p < 0,03$ ); неравномерностью артериальной части капилляров ( $p < 0,05$ ); повышенным КИв ( $p < 0,07$ ); существенным (более чем в 2 раза) повышением КПДК ( $p < 0,05$ ). Причем отмечены достоверные корреляции между возрастом дебюта БА и КИа ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ); количеством обострений БА и уровнем

АВК ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,06$ ). Все эти изменения также способствовали снижению скорости капиллярного кровотока у пациентов с БА ( $450,68 \pm 23,21$  мкм/с) по сравнению с контрольной группой ( $541,625 \pm 22,14$  мкм/с) ( $p < 0,05$ ).

У детей с БА отмечены достоверные корреляции между наличием ППЦНС и показателем неравномерности артериальной части капилляров ( $r = 0,71$ ), АВК ( $r = 0,8$ ); возрастом дебюта БА и КИа ( $r = 0,47$ ); наличием патологического течения беременности (повышение артериального давления, угроза прерывания) и АВК ( $r = -0,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Данные корреляции могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи центральной нервной системы и морфологических изменений в капиллярном русле, которые, по всей видимости, вызваны функциональным дисбалансом сосудистой регуляции на уровне высших нейровегетативных центров.

Вегетативная нервная система имеет существенное значение в патогенезе развития БА [138, 149, 232]. Это связано с тем, что вегетативный аппарат активно участвует в регуляции бронхиального тонуса и реактивности посредством изменения функционального состояния рецепторов респираторного тракта [145, 224].

При БА практически облигатно имеют место симптомы поражения центральной и вегетативной нервной системы как при обострении заболевания, так и в период ремиссии [17, 44, 105].

В ходе исследования у пациентов с БА была отмечена статистически значимая корреляционная зависимость между вегетативным дисбалансом и микроциркуляторными изменениями в виде положительных корреляций между SDNN и КПДК ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательных корреляций между SI и КПДК ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, корреляционный анализ свидетельствовал о тесной взаимосвязи изучаемых клинических, микроциркуляторных, функциональных параметров у детей с БА.

Для решения вопроса о диагностической значимости выявленных микроциркуляторных изменений нами проведен факторный и кластерный анализ,

в результате которого удалось определить наиболее значимые прогностические микроциркуляторные параметры, характерные для детей с БА:

1) увеличение диаметра венозной части капилляров с 41,85 мкм и более (чувствительность — 97,6%, специфичность — 77,4%);

2) уменьшение АВК с 0,244 и менее (чувствительность — 95,4%, специфичность — 90,2%); 3) увеличение КПДК с 10,0 и более (чувствительность — 97,4%, специфичность — 92,0%).

При этом было установлено, что наличие совокупности отклонений трех показателей капиллярного русла является прогностически значимым критерием БА.

У 86–100% детей, сформировавших БА, установленные при помощи факторного и кластерного анализа показатели терминального отдела микроциркуляторного русла выходили за границу доверительного интервала среднего показателя. В ходе катамнестического обследования выявлено, что в динамике у пациентов с БА изменения микроциркуляторных показателей, имеющих прогностическое значение, сохранялись.

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что прогноз детей, перенесших в грудном и раннем возрасте ООБ, весьма проблемный. Больше чем у половины из них регистрируется типичная БА, причем у этих детей уже изначально отмечаются более выраженные микроциркуляторные изменения. У 76% детей, перенесших ООБ, имевших ОАА и микроциркуляторные изменения собственно сосудистого русла (изменение формы и диаметра рядом идущих капилляров) и периваскулярного пространства (наличие его отека, ремоделирование капиллярной сети), уже в грудном и раннем возрасте формируется БА. Предложенные критерии микроциркуляторных изменений могут быть использованы как в дифференциально-диагностических целях, так и в качестве дополнительных для оценки прогноза формирования БА у детей, перенесших ООБ в возрасте до 3 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Дети, перенесшие острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте, на фоне отягощенного аллергоанамнеза чаще, чем при его отсутствии, имеют более ранний дебют бронхообструкции, большую частоту перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза, высокий индекс респираторной заболеваемости без повышения температуры тела, большую частоту встречаемости биологических и социальных факторов риска, что сочетается с более значимыми изменениями терминального отдела микроциркуляторного русла, характеризующимися морфологической деформацией капилляров, уменьшением расстояния между артериальной и венозной частями капилляров.
2. Детям с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшим в грудном и раннем возрасте острый обструктивный бронхит, особенно на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой и средней степени тяжести, свойственно ремоделирование капиллярного русла в виде уменьшения извитости артериальной части и расширения венозной части на протяжении всего капиллярного русла, а также преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.
3. Параметры ремоделирования капиллярного русла декомпенсаторной направленности у детей грудного и раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, коррелируют с выраженностью внутрисосудистой адгезии, а также сопряжены с более ранним возрастом дебюта бронхообструкции и наличием вегетативной дисрегуляции.
4. У детей, сформировавших бронхиальную астму в возрасте до 3 лет, отмечаются стойкие, более значимые изменения в капиллярном русле в

виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров, что соответствует изменениям при остром обструктивном бронхите, особенно на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой и средней степени тяжести.

5. Дополнительными критериями формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем и грудном возрасте острый обструктивный бронхит, в совокупности с клинико-анамнестическими данными являются микроциркуляторные параметры, характеризующие изменения калибра артериальной и венозной частей капилляров: увеличение диаметра венозной части капилляров с 41,85 мкм и более; уменьшение артериоло-венулярного коэффициента с 0,244 усл. ед. и менее; увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров с 10,0 усл. ед. и более.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в группу риска по развитию бронхиальной астмы должно осуществляться дифференцировано по совокупности клинических данных и результатов функциональных методов исследования (компьютерная капилляроскопия, оценка variability сердечного ритма), иммунологических показателей внутрисосудистой адгезии.
2. Компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа может быть рекомендована в качестве дополнительной объективной методики в системе прогнозирования развития бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в грудном и раннем возрасте.
3. Для повышения достоверности прогноза развития бронхиальной астмы у детей грудного и раннего возраста в качестве дополнительных прогностических критериев определены параметры изменений терминального отдела микроциркуляторного русла: увеличение диаметра венозной части капилляров с 41,85 мкм и более; уменьшение артериоло-веноулярного коэффициента с 0,244 усл. ед. и менее; увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров с 10,0 усл. ед. и более.
4. Детям, перенесшим острый обструктивный бронхит, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза, и имеющим изменения параметров капиллярного русла, показан комплекс диагностических (проведение углубленного обследования в условиях специализированных отделений, диагностических центров, при необходимости с участием пульмонолога, аллерголога, невролога) и оздоровительных (профилактика острых респираторных инфекций, ограничение аллергенной нагрузки) мероприятий, направленных на раннюю диагностику и вторичную профилактику бронхиальной астмы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|          |   |
|----------|---|
| ICAM1    | молекулы межклеточной адгезии 1 типа                |
| IgE      | иммуноглобулин класса E                             |
| TNF-alfa | фактор некроза опухолей альфа                       |
| ABK      | артериоло-венулярный коэффициент                    |
| БА       | бронхиальная астма                                  |
| BCP      | вариабельность сердечного ритма                     |
| КИа      | коэффициент извитости артериальной части капилляров |
| КИв      | коэффициент извитости венозной части капилляров     |
| КПДК     | коэффициент поперечной деформации капилляров        |
| ОАА      | отягощенный аллергологический анамнез               |
| ООБ      | острый обструктивный бронхит                        |
| ОРИ      | острые респираторные инфекции                       |
| ППЦНС    | перинатальное поражение центральной нервной системы |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автофлуоресцентная визуализация сосудов микроциркуляторного русла / Н. Н. Петрищев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9, № 4 (36). — С. 75—77.
2. Аллергические заболевания дыхательных путей у детей, проживающих в Краснодарском крае / Т. В. Сундатова, В. В. Григорьева, А. Г. Аббасов, Р. А. Ханферян // Рос. аллергологический журн. — 2004. — № 2. — С. 67—71.
3. Аминова, Г. Г. Морфологические основы регуляции кровотока в микроциркуляторном русле / Г. Г. Аминова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4 (8). — С. 80—84.
4. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский [и др.] // Вестн. аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65—87.
5. Арестова, Н. Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Арестова Н. Е. — СПб., 2009. — 20с.
6. Астафьева, Н. Г. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев // Лечащий врач. — 2011. — № 1. — С. 21—27.
7. Бабаджанова, Г. Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой / Г. Ю. Бабаджанова // Пульмонология. — 2000. — № 3. — С. 80—82.
8. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. — М. : Наука, 1984. — 220 с.



9. Балаболкин, И. И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 6—11.
10. Баранов, А. А. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах : рук. для врачей / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева. — М., 2004. — 168с.
11. Бобров, Л. Л. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных бронхиальной астмой / Л. Л. Бобров, А. Г. Обрезан, В. П. Середа // Клин. медицина. — 2003. — № 5. — С. 35—40.
12. Бомбардилова, Е. П. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни / Е. П. Бомбардилова, Г. В. Яцык, А. А. Степанов // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 1—5.
13. Боровиков, В. П. Statistica : Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. — СПб. : Питер, 2001. — 656 с.
14. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : Национальная программа. — 4-е изд. — М. : Оригинал-макет, 2012. — 184 с.
15. Бубнова, Н. И. Хронические неспецифические заболевания легких у детей / Н. И. Бубнова // Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. — М., 2000. — С. 351—357.
16. Бунин, А. Я. Микроциркуляция глаза / А. Я. Бунин, Л. А. Кацнельсон, А. А. Яковлев. — М. : Медицина. — 1984. — 180 с.
17. Буркастова, Л. Н. Эффективность дифференцированных комплексов санаторной реабилитации детей, больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Буркастова Л. Н. — М., 2010. — 26 с.
18. Васильева, И. А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 00. 09 / Васильева И. А. — Смоленск, 2003. — 167с.
19. Власов, Т. Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса (часть 1) / Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — Т. 1. — С. 68—77.

20. Волков, И. К. Антиоксидантная терапия при хронических заболеваниях легких у детей / И. К. Волков // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. — 2007. — Вып. 7. — С. 70—73.
21. Волокитина, Т. В. Исследование спектральных характеристик сердечного ритма у младших школьников при умственной деятельности / Т. В. Волокитина, Е. Ю. Иваницкая // Медицинская техника. — 2005. — № 2. — С. 27—29.
22. Волосок, Н. И. Биомикроскопия конъюнктивы в оценке состояния микроциркуляции при гломерулонефрите у детей / Н. И. Волосок, Н. А. Степанова, А. В. Малкоч, И. Ю. Коломиец // Нефрология и диализ. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 47—51.
23. Воляник, О. В. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей и влияние на них периодической гипобарической гипоксии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Воляник О. В. — Оренбург, 2008. — 24 с.
24. Гемореология : перспективы развития / А. В. Муравьев, В. В. Якусевич, Л. Г. Зайцев, А. А. Муравьев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 5. — С. 4—7.
25. Гемостаз и микроциркуляция у больных бронхиальной астмой / Ж. С. Савицкая [и др.] // Пульмонология. — 2003. — № 16. — С. 72.
26. Геппе, Н. А. Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С. 113—118.
27. Глазова, Т. Г. Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Т. Г. Глазова, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, С. В. Диндяев // Казанский медицинский журн. — 2011. — Т. 92, № 4. — С. 566—568.
28. Глазова, Т. Г. Структурно-функциональные изменения клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Глазова Т. Г. — Иваново, 2014. — 44 с.

29. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 82 с.
30. Глушко, Е. В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Глушко Е. В. — Ставрополь, 2009. — 24 с.
31. Григорьева, В. В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае (результаты клинико-эпидемиологического исследования) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Григорьева В. В. — Краснодар, 2006. — 16 с.
32. Гущин, И. С. Антигистаминные препараты : пособие для врачей / И. С. Гущин. — М., 2000. — 64 с.
33. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Киев : Полиграф плюс, 2006. — 482 с.
34. Жаков, Я. И. Ранняя диагностика аллергических заболеваний легких в группе часто болеющих детей / Я. И. Жаков, И. И. Минина, М. С. Бабайлов, В. Я. Жаков // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. — 2010. — № 10. — С. 152—153.
35. Жмеренецкий, К. В. Микроциркуляция и влияние на нее лекарственных препаратов разных классов при сердечно-сосудистой недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Жмеренецкий К. В. — Хабаровск, 2008. — 48 с.
36. Зайцева, О. В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения : пособие для врачей / О. В. Зайцева. — М., 2005. — 44 с.
37. Зарубин, Ф. Е. Вариабельность и особенности измерения сердечного ритма / Ф. Е. Зарубин // Вестн. аритмологии. — 1998. — № 10. — С. 25—30.
38. Калмыкова, А. В. Вариабельность синусового ритма сердца при бронхиальной астме / А. В. Калмыкова, Т. Ф. Миронова, Е. В. Давыдова // Клиническая медицина. — 2009. — № 87 (8). — С. 33—40.

39. Капустина, Н. Р. Распространенность и факторы риска развития бронхиальной астмы у детей Удмуртии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Капустина Н. Р. — Ижевск, 2000. — 28 с.
40. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. — М., 2009. — 20 с.
41. Классификация последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни. — М., 2005. — 28 с.
42. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения микроциркуляции / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 17. — С. 84—101.
43. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров / А. И. Крупаткин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 3. — С. 54—58.
44. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин. — М. : Медицина, 2005. — 254 с.
45. Крылова, Ю. О. Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой / Ю. О. Крылова, А. Б. Пирогов, В. П. Колосов // Пульмонология. — 2009. — № 3. — С. 71—74.
46. Лебедеенко, А. А. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой / А. А. Лебедеенко, Т. Д. Тараканова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 11. — С. 57—59.
47. Легочная микроциркуляция у больных экзогенными аллергическими альвеолитами и возможности ее коррекции / Е. И. Шмелев, Е. Х. Починова, А. Т. Сигаев, Б. А. Серебряная // Пульмонология. — 1993. — № 3. — С. 26—28.
48. Литвин, Ф. Б. Возрастные и индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у мальчиков — подростков и юношей / Ф. Б. Литвин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — Т. 5. — С. 44—50.

49. Ловицкий, С. В. Роль изменений нервной системы в патогенезе обструкции бронхов у больных бронхиальной астмой / С. В. Ловицкий, В. Н. Марченко, А. Ю. Лотоцкий // Бронхиальная астма. — 1996. — С. 78—83.
50. Лукина, О. В. Комплексное лучевое исследование в диагностике обструктивных болезней легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Лукина О. В. — СПб., 2003. — 16 с.
51. Мачарадзе, Д. Ш. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC / Д. Ш. Мачарадзе, Р. И. Сепиашвили // Астма. — 2000. — № 1. — С. 44—51.
52. Машин, В. А. Нестационарность и длительность временного ряда сердечного ритма при диагностике функциональных состояний / В. А. Машин // Биофизика. — 2007. — Т. 52, № 2. — С. 344—354.
53. Медик, В. А. Статистика в медицине и биологии. Прикладная статистика здоровья / В. А. Медик, М. С. Токмачев, Б. Б. Фишман. — М. : Медицина, 2000. — Т. 2. — 304 с.
54. Мельников, В. А. Состояние микроциркуляции при острой пневмонии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Мельников В. А. — М., 1976. — 25с.
55. Мельникова, И. М. Тактика дифференцированной иммунокоррекции в комплексе восстановительного лечения детей с частыми респираторными инфекциями / И. М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, В.И. Марушков // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — 2012. — Вып. 12. — С. 90—95.
56. Мизерницкий, Ю. Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей / Ю. Л. Мизерницкий // Конспект врача 24 (1348). — 2008. — № 33 (6867). — С. 8—9.
57. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей / Ю. Л. Мизерницкий // Земский врач. — 2010. — № 3. — С. 5—10.

58. Мизерницкий, Ю. Л. Муколитическая и охаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова. — М. : Медпрактика, 2013. — 120 с.
59. Мизерницкий, Ю. Л. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей / Ю. Л. Мизерницкий, С. Э. Цыпленкова, И. М. Мельникова. — М., 2012. — 176 с.
60. Мизерницкий, Ю. Л. Хронические заболевания легких у детей / Ю. Л. Мизерницкий, Н. Н. Розина. — М. : Практика, 2011. — 234 с.
61. Мизерницкий, Ю. Л. Частые острые респираторные заболевания у детей : современные представления / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2009. — Т. 54, № 3. — С. 7—13.
62. Мизерницкий, Ю. Л. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? / Ю. Л. Мизерницкий, А. Д. Царегородцев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 6. — С. 31—33.
63. Микроциркуляция в легких : некоторые особенности конструкции и динамики / К. П. Иванов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.— 2010. — Т. 9, № 3 (35). — С. 81—83.
64. Нагуа, М. Секреты аллергологии и иммунологии / М. Нагуа, М. Стенли, Э. Гершвин. — М. : Бино, 2004. — 320 с.
65. Нарушения реологических свойств крови при бронхиальной астме у детей / И. Н. Ермакова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 25—29.
66. Наумец, Л. В. Диагностические возможности метода конъюнктивальной микроскопии / Л. В. Наумец // Материалы международной конференции по микроциркуляции. — М. — 1997. — С. 110—111.
67. Огородова, Л. М. Оценка эффективности ведения больных бронхиальной астмой на уровне первичного звена здравоохранения / Л. М. Огородова, О. С. Кобякова, Л. В. Абашина // Пульмонология. — 2010. — № 3. — С. 74—80.

68. Парцерняк, С. А. Стресс. Вегетозы. Психосоматика / С. А. Парцерняк. — СПб. : А. В. К., 2002. — 384 с.
69. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 4—38.
70. Побединская, Н. С. Клинико-патогенетический анализ изменений регуляторных систем организма у детей с рецидивирующим бронхитом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Побединская Н. С. — Иваново, 1998. — 50 с.
71. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7, № 1 (25). — С. 5—19.
72. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / А. В. Емельянов [и др.] // Аллергология. — 2002. — № 2. — С. 10—14.
73. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
74. Ревякина, В. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей / В. А. Ревякина, Т. А. Филатова // Лечащий врач. — 2006. — № 1. — С. 52—59.
75. Респираторно-зависимые колебания кровотока в системе микроциркуляции кожи человека / Т. В. Кирилина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 8, № 2 (30). — С. 58—62.
76. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети : современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 192 с.
77. Ротару, М. Е. К вопросу об этиопатогенезе хронических бронхолегочных заболеваний у детей / М. Е. Ротару // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. матер. IV Рос. конгресса. — М., 2007. — С. 239.

78. Рывкин, А. И. Состояние микрогемоциркуляции при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 7—12.
79. Сависько, А. А. Функциональное состояние миокарда и характер изменений вегетативной регуляции у подростков с бронхиальной астмой / А. А. Сависько, А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова // Валеология. — 2011. — № 1. — С. 54—58.
80. Садовничья, Л. Г. Бронхиальная астма у детей / Л. Г. Садовничья. — Ростов н/Д : Феникс, 2007. — 176 с.
81. Семерник, О. Е. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания / О. Е. Семерник // Медицинские науки. — 2013. — № 2. — С. 157—161.
82. Смирнова, Т. В. Диагностика измененной реактивности у больных бронхиальной астмой / Т. В. Смирнова, Ю. М. Перельман // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — М., 2005. — С. 501.
83. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте / А. Б. Малахов [и др.] // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 3—7.
84. Сорока, Ю. А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике / Ю. А. Сорока // Здоровье ребенка. — 2006. — № 2 (2). — С. 5—14.
85. Состояние микрогемоциркуляции при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. — 2006. — Т. 85, № 6. — С. 1—2.
86. Спивак, Е. М. Синдром вегетативной дистонии в раннем и дошкольном детском возрасте / Е. М. Спивак. — Ярославль : Александр Рутман, 2003. — 118 с.
87. Тепляков, А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение) / А. Т. Тепляков. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1988. — 208 с.



88. Тиц, Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Н. Тиц. — М. : ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с.
89. Туев, А. В. Бронхиальная астма (иммунитет, гемостаз, лечение) / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. — Пермь, 2000. — С. 20—34.
90. Тыло, О. В. Клиническое значение изменений содержания цитокинов и оксида азота при хронических болезнях легких у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Тыло О. В. — М., 2005. — 24 с.
91. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. — СПб. : Нордмедиздат, 2006. — 308 с.
92. Флейшман, А. Н. Медленные колебания гемодинамики: теория, практическое применение в клинической медицине и практике / А. Н. Флейшман. — Новосибирск : Наука, 1999. — 264 с.
93. Фурман, Е. Г. Мониторирование бронхиальной астмы у детей : монография / Е. Г. Фурман, И. П. Корюкина, Е. А. Хузина. — Пермь, 2010. — 76 с.
94. Цехмистренко, Т. А. Индивидуально-типологические особенности состояния микроциркуляции крови у девушек / Т. А. Цехмистренко, Т. И. Станишевская // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — СПб. — 2006. — № 1 (17). — С. 44—50, 51—57.
95. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М. : Медицина, 1984. — 428 с.
96. Чинчаладзе, Д. Г. Клинико-функциональное состояние микроциркуляции легких и кожи в сопоставлении с активностью системы гемостаза у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Чинчаладзе Д. Г. — М., 2006. — 20 с.
97. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / А. Г. Чучалин. — М. : Атмосфера, 2008. — 108 с.
98. Яцык, Г. В. Комплексная терапия детей с гипоксически — ишемическим поражением центральной нервной системы, роль Кортексина / Г. В. Яцык, В. Г. Пинелис, Н. А. Харитоновна // Terra Medica Nova. — 2008. — № 2. — С. 3—5.

99. Abdala-Valencia, H. Vitamin E Isoforms Differentially Regulate Intercellular Adhesion Molecule-1-Activation of PKC $\alpha$  in Human Microvascular Endothelial Cells / H. Abdala-Valencia, S. Berdnikovs, M. Joan // Cook — *Mill-sPLoSOne*. — 2012. — Vol. 7 (7). — P. 41—54.
100. Abdel-Rahman, A. M. A comparative study of two angiogenic factors : vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack / A. M. Abdel-Rahman, S. A. El-Sahrigy, S. I. Bakr // *Chest*. — 2006. — № 129 (2). — P. 266—271.
101. Abstract Book XXI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology / G. Marone, M. Triggiani, G. S. Del Giacco, A. J. Frew // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 73.
102. A human intercellular adhesion molecule (ICAM1) distinct from LFA-1 / R. Rothlein, M. L. Dustin, S. D. Marlin, T. A. Springer // *J. Immunol.* — 1986. — № 137. — P. 1270—1274.
103. Airway recruitment of leukocytes in mice is dependent on alpha-4-integrins and vascular cell adhesion molecule-1 / J. E. Chin [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1997. — № 272. — P. 219—229.
104. Akselrod, S. Components of heart rate variability. Basis studies / S. Akselrod // *Heart Rate Variability*. — New York, 1995. — P. 147—163.
105. Amarasiri, D. L. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma : a laboratory study / D. L. Amarasiri, A. Pathmeswaran, H. J. de Silva, C. D. Ranasinha // *BMC Pulm Med*. — 2013. — № 13 (1). — P. 33.
106. Anandan, C. Is the prevalence of asthma declining? // C. Anandan, U. Nurmatov, O. C. van Schayck, A. Sheikh // *Allergy*. — 2010. — № 65. — P. 152—167.
107. Antagonism of ICAM1 attenuates airway and tissue responses to antigen in sensitized rats / T. Nagas [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 1995. — № 151. — P. 1244—1249.

108. Asai, K. Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects / K. Asai, H. Kanazawa, K. Otan // *J Allergy Clin Immunol.* — 2002. — № 110. — P. 571—575.
109. Asai, K. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients / K. Asai [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2003. — Vol. 33. — P. 595—599.
110. Asthma and viruses : is there a relationship? / S. Moser, D. G. Peroni, P. Comberiati, G. L. Piacentini // *Front Biosci.* — 2014. — № 6. — P. 46—54.
111. Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa / C. Hauser-Kronberger [et al.] // *Acta Oto — Laryngologica.* — 1993. — № 113 (3). — P. 387—393.
112. Backman, H. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking—two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden / H. Backman [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2014. — № 7 (1). — P. 1.
113. Bahadori, K. Economic burden of asthma : a systematic review / K. Bahadori, [et al.] // *BMC Pulm Med.* — 2009. — Vol. 9. — P. 24.
114. Banach-Wawzenczyk, E. Fibrinolysis system in bronchial asthma after prednisolone treatment / E. Banach-Wawzenczyk // *Pol. Merkuriusz. Lek.* — 2000. — № 43. — P. 9—11.
115. Barnes, P. J. Modulation of neurotransmission in airways / P. J. Barnes // *Physiological Reviews.* — 1992. — Vol. 72. — P. 699—729.
116. Barnes, P. J. PAF, eosinophils and asthma / P. J. Barnes // *J. Lipid. Mediat.* — 1992. — Vol. 5. — P. 155—158.
117. Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *J. Clin. Invest.* — 2008. — № 118 (11). — P. 3546—3556.
118. Basak, K. Review of laser speckle — based analysis in medical imaging / K. Basak, M. Manjunatha, P. K. Dutta // *Med. Biol. Eng. Comput.* — 2012. — Apr 4. — P. 547—558.

119. Berry, M. A. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma / M. A. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354 (7). — P. 697—708.
120. Bertrand, C. Tachykinin and kinin receptor antagonists : therapeutic perspectives in allergic airway disease / C. Bertrand, P. Geppetti // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1996. — № 17. — P. 255—259.
121. Bollinger, A. Clinical capillarascopy / A. Bollinger, B. Fagrell. — Hogrefe Huber Publishers, 1990. — 166 p.
122. Borger, N. Heart rate variability and sustained attention in ADHD children / N. Borger, J. Meere, A. Ronner // *J. Abnorm. Child. Psychol.* — 1999. — Vol. 27, № 1. — P. 25—33.
123. Bousquet, J. Asthma : from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / J. Bousquet, P. K. Jeffery, W. W. Busse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — № 161. — P. 1720.
124. Braman, S. S. The global burden of asthma / S. S. Braman // *Chest.* — 2006. — № 130. — P. 4—12.
125. Bredesen, D. Genetic control of neural cell apoptosis / D. Bredesen // *Perspect Dev. Neurobiol.* — 1996. — Vol. 3, № 2. — P. 101—109.
126. Broide, D. H. Inhibition of pulmonary eosinophilia in P-selectin and ICAM1-deficient mice / D. H. Broide, S. Sullivan, T. Gifford, P. Sriramarao // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1998. — № 18 (2). — P. 218—225.
127. Bromelain Inhibits Allergic Sensitization and Murine Asthma via Modulation of Dendritic Cells / R. Eric [et al.] // *SilbartEvid Based Complement Alternat Med.* — 2013. — Dec. 5. — P. 4.
128. Carman, C. V. Endothelial cells proactively form microvilli — like membrane projections upon intercellular adhesion molecule 1 engagement of leukocyte LFA-1 / C. V. Carman, C.-D. Jun, A. Salas, T. A. Springer // *J Immunol.* — 2003. — № 171. — P. 6135—6144.
129. Carpentier, P. H. Current techniques for the clinical evaluation of the microcirculation / P. H. Carpentier // *J. Mal. Vasc.* — 2001. — № 26 (2). — P. 142—147.

130. Chalmers, G. W. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G. W. Chalmers, K. J. MacLeod, S. A. Little // *Thorax*. — 2002. — № 57. — P. 226—230.
131. Changes in the biomechanical properties of neutrophils and endothelial cells during adhesion / Q. Wang [et al.] // *Blood*. — 2001. — № 97. — P. 660—668.
132. Chetta, A. Vascular endothelial growth factor up — regulation and bronchial wall remodelling in asthma / A. Chetta, A. Zanini, A. Foresiet // *Clin. Exp. Allergy*. — 2005. — № 35. — P. 1437—1442.
133. Chini, L. Novel treatments of asthma and allergic diseases / L. Chini, E. Monteferrario, S. Graziani, V. Moschese // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — Nov. 5. — P. 1526—1542.
134. Chronic bronchial allergic inflammation increases alveolar liquid clearance by TNF-alfa-dependent mechanism / I. Tillie-Leblond [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2002. № 283 — P. 1303—1309.
135. Comparison of changes in the percentages of CD8+CD28 — TCR alpha beta+ T cell subpopulations in allergic asthma subjects vs controls before and after anti-CD3 / anti-CD28 / IL-2 stimulation in vitro / M. Eusebio [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 2013. — № 27 (4). — P. 969—979.
136. Conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in bovine carotid artery endothelial cells induced by activated neutrophils : involvement of adhesion molecules / Y. Wakabayashi [et al.] // *BiochimBiophysActa*. — 1995. — № 1265. — P. 103—109.
137. Cotran, R. Cytokine-endothelial interactions in inflammation, immunity, and vascular injury / R. Cotran, J. S. Pober // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1990. — № 1. — P. 225—235.
138. Daoud, A. Changes of T-helper type 1 / 2 cell balance by anticholinergic treatment in allergic mice / A. Daoud, Z. Xie, Y. Ma, T. Wang, G. Tan // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2014. — № 112 (3). — P. 249—255.

139. Davies, D. E. Airway remodeling in asthma : new insights / D. E. Davies, J. Wicks, R. M. Powell // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2003. — № 111. — P. 215—225.
140. Deng, C. A single — nucleotide polymorphism of human neuropeptide s gene originated from Europe shows decreased bioactivity / C. Deng, X. He, A. J. Hsueh // *Human Genetics.* — 2013. — № 8 (12). — P. 218—26.
141. Determinants of Asthma Control Among Children in Saudi Arabia / A. A. Binsaeed [et al.] // *J. Asthma.* — 2014. — Vol. 51 (4). — P. 435—439.
142. Doherty, T. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma / T. Doherty, D. Broide // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — № 19. — P. 676—680.
143. Dunnill, M. S. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa / M. S. Dunnill // *J. Clin. Pathol.* — 1960. — № 13. — P. 27—33.
144. Effect of a long-acting  $\beta$ 2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma / B. E. Orsida [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2001. — № 164. — P. 117—121.
145. Effects of CPAP on clinical variables and autonomic modulation in children during an asthma attack / E. L. de Freitas Dantas Gomes [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* — 2013. — Aug 1, № 188 (1). — P. 66—70.
146. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma / B. N. Feltis [et al.] // *Thorax.* — 2007. — № 62. — P. 314—319.
147. Effros, R. M. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology / R. M. Effros // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — № 163. — P. 293—294.
148. Evans, T. W. Inflammatory mediators involved in antigen—induced airway microvascular leakage in guinea pigs / T. W. Evans, D. F. Rogers, B. Aursudkij // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — № 138. — P. 395—399.

149. Exploratory study comparing dysautonomia between asthmatic and non-asthmatic elite swimmers / M. Couto [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* — 2014. — Jul 10. — P. 95—96.
150. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. Le Coutre // *Nat. Med.* — 2003. — № 9. — P. 669—676.
151. Fry, B. C. Estimation of Blood Flow Rates in Large Microvascular Networks // B. C. Fry, J. Lee, N. P. Smith // *Microcirculation.* — 2012. — Vol. 19. — P. 530—538.
152. Fryer, A. D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea — pig / A. D. Fryer, D. B. Jacoby // *Br. J. Pharmacol.* — 1991. — № 102 (1). — P. 267—271.
153. Further exploring the brain-skin connection : stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice / S. Pavlovic [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — № 128 (2). — P. 434—446.
154. Gap junctions in vascular tissues — evaluating the role of intercellular communication in the modulation of vasomotor tone / G. J. Christ [et al.] // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79. — P. 631—646.
155. Gaynes, B. Feasibility of Conjunctival Hemodynamic Measurements in Rabbits : Reproducibility, Validity and Response to Acute Hypotension / B. Gaynes, P. Teng, J. Wanek // *Microcirculation.* — 2012. — Apr 5. — P. 127—135.
156. Gender-specific differences in the prevention of asthma — like symptoms in high-risk infants / T. Merode van [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 196—200.
157. Genzel-Boroviczény, O. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants / O. Genzel-Boroviczény, F. Christ, V. Glas // *Pediatr. Res.* — 2004. — № 56 (5). — P. 751—755.

158. Gold, W. M. Role of vagus nerves in experimental asthma in allergic dogs / W. M. Gold, G. F. Kessler, D. Y. Yu // *J. Appl. Physiol.* — 1972. — № 33. — P. 719—725.
159. Grashoff, W. F. Chronic obstructive pulmonary disease : role of bronchiolar mast cells and macrophages / W. F. Grashoff, J. K. Sont, P. J. Sterk // *Am. J. Pathol.* — 1997. — № 151. — P. 1785—1790.
160. Grumelli, S. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema / S. Grumelli, D. B. Corry, L. Z. Song // *PLoS Med.* — 2004. — № 1. — P. 8.
161. Halwani, R. Role of transforming growth factor- $\beta$  in airway remodeling in asthma / R. Halwani, S. Al-Muhsen, H. Al-Jahdali // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2011. — № 44 (2). — P. 127—133.
162. Haraguchi, M. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma / M. Haraguchi, S. Shimura, K. Shirato // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 1999. — № 159. — P. 1005—1013.
163. Hern, S. Visualization of dermal blood vessels-capillaroscopy / S. Hern, P. S. Mortimer // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1999. — № 24 (6). — P. 473—478.
164. Holley, A. Review article : Part two : Goal-directed resuscitation-Which goals? Perfusion targets / A. Holley, W. Lukin, J. Paratz // *Emerg. Med. Australas.* — 2012. — № 24 (2). — P. 127—135.
165. Hoshino, M. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis / M. Hoshino, M. Takahashi, N. Aoike // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2001. — № 107. — P. 295—301.
166. Hoshino, M. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptor and angiogenesis in bronchial asthma / M. Hoshino, Y. Nakamura, Q. A. Hamid // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2001. — № 107. — P. 1034—1038.
167. How to evaluate the microcirculation : report of a round table conference / D. De Backer [et al.] // *Crit Care.* — 2007. — № 11 (5). — P. 101.



168. Hu, G. Intercellular adhesion molecule-1-dependent neutrophil adhesion to endothelial cells induces caveolae-mediated pulmonary vascular hyperpermeability / G. Hu, S. M. Vogel, D. E. Schwartz // *Circ Res.* — 2008. — № 102. — P. 120—131.
169. Huang, S. L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism in chronic bronchitis / S. L. Huang, C. H. Su, S. C. Chang // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156, № 6. — P. 1436—1439.
170. Human autonomic rhythms : vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects / J. Koh [et al.] // *J. Physiol.* — 1994. — № 3. — P. 483—495.
171. ICAM1-coupled cytoskeletal rearrangements and transendothelial lymphocyte migration involve intracellular calcium signaling in brain endothelial cell lines / S. Etienne-Manneville [et al.] // *J. Immunol.* — 2000. — № 165. — P. 3375—3383.
172. ICAM1-mediated endothelial nitric oxide synthase activation via calcium and AMP — activated protein kinase is required for transendothelial lymphocyte migration / R. Martinelli [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2009. — № 20. — P. 995—1005.
173. Induction by IL-1 and interferon- $\gamma$  : tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM1) / M. L. Dustin [et al.] // *J. Immunol.* — 1986. — № 137. — P. 245—254.
174. Induction of intercellular adhesion molecule—1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines / R. Rothlein [et al.] // *J. Immunol.* — 1988. — № 141. — P. 1665—1669.
175. Integrative genomic analysis identifies a role for intercellular adhesion molecule 1 in childhood asthma / E. M. Klaassen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2014. — 25 (2). — P. 166—172.
176. Intracellular domain of brain endothelial intercellular adhesion molecule-1 is essential for T-lymphocyte-mediated signaling and migration / J. Greenwood, [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — № 171. — P. 2099—2108.

177. Involvement of neuropeptides in the allergic nasal obstruction in guinea pigs / T. Kaise [et al.] // *Jap. J. of Pharmacology*. — 2001. — № 86 (2). — P. 196—202.
178. Jacoby, D. B. Eosinophil recruitment to the airway nerves / D. B. Jacoby // *Clin. Immunol.* — 2001. — № 107. — P. 211—218.
179. Japee, S. A. Flow visualization tools for image analysis of capillary networks / S. A. Japee, C. G. Ellis, R. N. Pittman // *Microcirculation*. — 2004. — № 11 (1). — P. 39—54.
180. Joos, G. F. Neural mechanisms in asthma / G. F. Joos, P. R. Germonpre, R. A. Pauwels // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30. — P. 60—65.
181. Joos, G. F. Sensory neuropeptides and the human lower airways : present state and future directions / G. F. Joos, P. R. Germonpre, J. C. Kips // *Eur. Respir. J.* — 1994. — № 7. — P. 1161—1171.
182. Kanazawa, H. Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients / H. Kanazawa, K. Hirata, J. Yoshikawa // *Thorax*. — 2002. — № 57. — P. 885—888.
183. Kast, R. E. Tumor necrosis factor has positive and negative self regulatory feed back cycles centered around cAMP / R. E. Kast // *Int. J. Immunopharmacol.* — 2000. — № 22. — P. 1001—1006.
184. Kelly, M. Modulating leukocyte recruitment in inflammation / M. Kelly, J. M. Hwang, P. Kubes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — № 120. — P. 3—10.
185. Khor, Y. H. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates / Y. H. Khor, A. K. Teoh, S. M. Lam // *Clin. Exp. Allergy*. — 2009. — № 39 (11). — P. 1659—1667.
186. Kovacevic, S. Risk factors associated with wheezing illness in young children / S. Kovacevic, S. Nikolic // *Abs .10 Congress ERS*. — 2000. — P. 484.
187. Laura, A. Mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  and ROS take center stage to orchestrate TNF—alfa-mediated inflammatory responses / A. Laura, D. Sznajder, J. I. Sznajder // *J. Clin. Invest.* — 2011. — № 121 (5). — P. 1683—1685.

188. Lewis, M. J. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma / M. J. Lewis, A. L. Short, K. E. Lewis // *Respiratory Medicine* — 2006. — Vol. 100. — P. 1688—1705.
189. Li, X. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma / X. Li, J. W. Wilson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 156. — P. 229—233.
190. Liebow, A. A. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes / A. A. Liebow // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1959. — № 80. — P. 67—93.
191. Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis / G. Ciprandi [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — № 74. — P. 1—6.
192. Lovallo, W. R. Psychophysiological reactivity : mechanisms and pathways to cardiovascular disease / W. R. Lovallo, W. Geri // *Psychosom Med.* — 2003. — Vol. 65, № 1. — P. 36—45.
193. Malliani, A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms In: *Heart Rate Variability* / A. Malliani, A. M. Malik, A. J. Cammeds // *Heart rate variability.* — New York: Futura Publishing Company Inc., 1995. — P. 543.
194. Matsuda, A. Th1/Th2 cytokines reciprocally regulate in vitro pulmonary angiogenesis via CXC chemokine synthesis / A. Matsuda, S. Fukuda, K. Matsumoto, H. Saito // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2008. — № 38. — P. 168—175.
195. McCaig, D. J. Comparison of autonomic responses in the trachea isolated from normal and albumin-sensitive guinea-pigs / D. J. McCaig // *Br. J. Pharmacol.* — 1987. — № 92. — P. 809—816.
196. McDonald, D. M. Neurogenic inflammation in the respiratory tract : actions of sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa / D. M. McDonald // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — № 136. — P. 65—72.
197. Microvascularization of the human digit as studied by corrosion casting / S. Sangiorgi [et al.] // *J. Anat.* — 2004. — № 204 (2). — P. 123—131.

198. Mometasonefuroate and nasal vascularisation in allergic patients / M. Kujundzić [et al.] // *Coll. Antropol.* — 2013. — № 37 (1). — P. 127—130.
199. Mortimer, P. S. Visualization of dermal blood vessels-capillaroscopy / P. S. Mortimer // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1999. — Vol. 24. — P. 473—478.
200. Musafiri, S. Asthma, atopy and COPD in sub-Saharan countries : the challenges / S. Musafiri, G. Joos, J. P. Van Meerbeeck // *East. Afr. J. Public. Health.* — 2011. — № 8. — P. 161—163.
201. Needles, A. High frequency subharmonic imaging : practical implementations and recent developments / A. Needles, V. Daeichin, H. Bosch // *J. Acoust. Soc. Am.* — 2012. — № 131 (4). — P. 3323.
202. Nie, Z. Role of TNF- $\alpha$  in virus-induced airway hyperresponsiveness and neuronal M<sub>2</sub> muscarinic receptor dysfunction / Z. Nie, G. D. Scott, P. D. Weis // *Br. J. Pharmacol.* — 2011. — № 164 (2b). — P. 444—452.
203. O'Donnell, S. R. Microvascular leakage to platelet activating factor in guinea — pig trachea and bronchi / S. R. O'Donnell, Barnett C. J. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1987. — № 138. — P. 385—396.
204. Orihara, K. Pathophysiological roles of microvascular alterations in pulmonary inflammatory diseases : possible implications of tumor necrosis factor —  $\alpha$  and CXC chemokines / K. Orihara, A. Matsuda // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* — 2008. — № 3 (4). — P. 619—627.
205. Parham, P. *The Immune System* / P. Parham // Garland Science. — 2005. — №12 — P. 244—245.
206. Park, H. S. Targeting abnormal airway vascularity as a therapeutical strategy in asthma / H. S. Park, S. Y. Kim, S. R. Kim // *Respirology.* — 2010. — № 15 (3). — P. 459—471.
207. Peat, J. K. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper responsiveness in children from three different climatic areas of Australia / J. K. Peat, A. J. Woolcock // *Clin. Exp. Allergy.* — 1991. — № 21. — P.573-581.

208. Petry, D. G. Nailfoldcapillaroscopy in children and adolescents / D. G Petry, M. T. Terreri, C. A. Len // *Acta Reumatol. Port.* — 2008. — № 33 (4). — P. 395—400.
209. Pisi, G. The airway neurogenic inflammation : clinical and pharmacological implications / G. Pisi, D. Olivieri, A. Chetta // *Inflamm Allergy Drug Targets.* — 2009. — № 8 (3). — P. 176—181.
210. Raemdonck, K. A role for sensory nerves in the late asthmatic response / K. Raemdonck, J. de Alba, M. A. Birrell // *Thorax.* — 2012. — № 67 (1). — P. 19—25.
211. Redington, A. E. Basic fibroblast growth factor in asthma : measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge / A. E. Redington, W. R. Roche, J. Madden // *J. Allergy ClinImmunol.* — 2001. — № 107. — P. 384—387.
212. Redington, A. E. Fibrosis and airway remodeling / A. E. Redington // *Clin. Exp. Allergy.* — 2010. — Vol. 30. — P. 42—45.
213. Reduction of antigen — induced airway hyperreactivity and eosinophilia in ICAM1 — deficient mice / W. W. Wolyniec [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1998. — № 18. — P. 777—785.
214. Reliability of widefield capillary microscopy to measure nailfold capillary density in systemic sclerosis / M. Hudson [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2010. — № 28. — P. 36—41.
215. Renz, H. The role of neurotrophins in bronchial asthma / H. Renz // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — № 429 (1—3). — C. 231—237.
216. Richards, J. E. Heart rate variability during attention phases in young infants / J. E. Richards, B. J. Casey // *Psychophysiology.* — 1991. — Vol. 28, № 1. — P. 43—53.
217. RKIKK motif in the intracellular domain is critical for spatial and dynamic organization of ICAM1 : functional implication for the leukocyte adhesion and transmigration / H. M. Oh [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2007. — № 18. — P. 2322—2335.

218. Rossi, M. Assessment of skin microvascular endothelial function in patients with acute unilateral vestibular syndrome / M. Rossi, A. P. Casani, M. Pesce // *Clin. Hemorheol Microcirc.* — 2012. — Apr 13. — P. 327—335.
219. Sato, K. «Senobi» stretch ameliorates asthma symptoms by restoring autonomic nervous system balance / K. Sato, T. Kawamura, T. Abo // *J. Investig. Med.* — 2010. — № 58 (8). — P. 968—970.
220. Sheng, Y. M. Automated method for tracking vasomotion of intravitalmicrovascular and microlymphatic vessels / Y. M. Sheng, R. J. Xiu // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2012. — Mar. 29. — P. 37—48.
221. Side stream dark field imaging : the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology / C. M. Treu, O. Lupi, D. A. Bottino, E. Bouskela // *Arch. Dermatol. Res.* — 2010. — Oct. 23. — P. 34—42.
222. Small Airway Targeted Therapy in Pediatric Asthma : Are We There Yet? / H. Hengameh, D. Pharm, K. Blake, D. Pharm // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* — 2013. — № 26 (4). — P. 204—206.
223. Solway, J. Sensory neuropeptides and airway function / J. Solway, A. R. Leff // *J. Appl. Physiol.* — 1991. — № 71. — P. 2077—2087.
224. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients / J. Gupta, A. Dube, V. Singh, R. C. Gupta // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 2012. — № 56 (4). — P. 330—336.
225. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain / L. Garcia-Marcos [et al.] // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1301—1307.
226. Su, X. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma / X. Su, N. Taniuchi, E. Jin // *Pathobiology.* — 2008. — № 75 (1). — P. 42—56.
227. Sumagin, R. Intercellular adhesion molecule-1 enrichment near tricellular endothelial junctions is preferentially associated with leukocyte transmigration

- and signals for reorganization of these junctions to accommodate leukocyte passage / R. Sumagin, I. H. Sarelius // *J. Immunol.* — 2010. — № 184. — P. 5242—5252.
228. Tam, J. Noninvasive visualization and analysis of parafoveal capillaries in humans / J. Tam, J. A. Martin, A. Roorda // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2010. — № 51 (3). — P. 1691—1698.
229. Tanaka, H. Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high-magnification bronchovideoscope / H. Tanaka, G. Yamada, T. Saikai // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2003. — № 168. — P. 1495—1499.
230. The role of the nervous system in rhinitis / S. Sarin, B. Udem, A. Sanico, A. Togias // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* — 2006. — № 118 (5). — P. 999—1014.
231. Tillie-Leblond, I. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma / I. Tillie-Leblond, J. de Blic, F. Jaubert // *Allergy.* — 2008. — № 63. — P. 533—541.
232. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves : A beneficial off-target effect? / M. A. Birrell [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — № 133 (3). — P. 679—687.
233. Tsakadze, N. L. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen / N. L. Tsakadze, Z. Zhao, S. E. D'Souza // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2002. — № 12. — P. 101—108.
234. Tumor-necrosis-factor blockers : differential effects on mycobacterial immunity / O. Y. Saliu [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — № 194 (4). — P. 486—492.
235. Ulfman, L. H. Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions / L. H. Ulfman, D. P. Joosten, C. W. van Aalst // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 28, № 4. — P. 512—519.
236. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations : document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2010. — № 126. — P. 926—938.

237. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone / A. Chetta [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — P. 751—757.
238. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2 — mediated sensitization and inflammation in the lung / C. G. Lee [et al.] // *Nat. Med.* — 2004. — № 10. — P. 1095—1103.
239. Verdant, C. How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside / C. Verdant, D. De Backer // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2005. — № 11 (3). — P. 240—244.
240. Veres, T. Z. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma / T. Z. Veres, S. Rochlitzer, A. Braun // *Pharmacol. Ther.* — 2009. — № 122 (2). — P. 203—214.
241. Vignola, A. M. Airway remodeling in asthma / A. M. Vignola, F. Mirabella, G. Costanzo // *Chest.* — 2003. — № 123. — P. 417—422.
242. Virchow, J. C. Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation / J. C. Virchow, P. Julius, M. Lommatzsch // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — № 158. — P. 2002—2005.
243. Wang, Q. Neutrophil — induced changes in the biomechanical properties of endothelial cells : roles of ICAM1 and reactive oxygen species / Q. Wang, C. M. Doerschuk // *J. Immunol.* — 2000. — № 164. — P. 6487—6494.
244. Wang, Q. The signaling pathways induced by neutrophil — endothelial cell adhesion / Q. Wang, C. M. Doerschuk // *Antioxid Redox Signal.* — 2002. — № 4. — P. 39—47.
245. Wells, R. Rheology of the cell and capillary flow / R. Wells, J. Goldstone // *Rheology of Biological Systems.* — Gabeknik, 1973. — P. 188.
246. Wiernsperger, N. Microvascular Diseases : Is A New Era Coming? / N. Wiernsperger, J. R. Rapin // *CardiovascHematol Agents Med Chem.* — 2012. — Apr. 6. — P. 167—183.



247. Wiggs, B. R. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Wiggs, C. Bosken, P. D. Paré // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — № 145. — P. 1251—1258.
248. Yan, W. W. Effects of curvature and cell — cell interaction on cell adhesion in microvessels / W. W. Yan, Y. Liu, B. M. Fu // *Biomech Model Mechanobiol.* — 2010. — № 9 (5). — P. 629—640.
249. Yvonne-Tee, G. B. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments : Its strengths and weaknesses / G. B. Yvonne-Tee, A. H. Ghulam-Rasool, A. Sukari-Halim // *Clin. Hemorheology and Microcirculation.* — 2006. — № 34. — P. 473—457.

## ОБРАЗЕЦ АНКЕТЫ

|                     |
|---------------------|
| <b>Дата осмотра</b> |
|---------------------|

1. Фамилия, имя, отчество ребенка: \_\_\_\_\_.
2. Возраст ребенка: \_\_\_\_\_, дата рождения: \_\_\_\_\_.
3. Адрес ребенка: \_\_\_\_\_.
- Контактные телефоны, e-mail: \_\_\_\_\_.
4. Диагноз: \_\_\_\_\_.
5. Жалобы: \_\_\_\_\_.
6. Наличие профессиональных вредностей у родителей ребенка до и во время данной беременности (подчеркнуть): НЕТ, ДА: у отца, матери, обоих: \_\_\_\_\_.
7. Как вы оцениваете материальный достаток семьи: \_\_\_\_\_.
8. Наличие у родственников ребенка аллергических заболеваний (подчеркнуть):  
НЕТ, ДА: по линии матери, по линии отца, по обеим линиям: \_\_\_\_\_;  
указать по каким заболеваниям (указать): \_\_\_\_\_.
9. Данная беременность (подчеркнуть): нормальное течение, патологическое:  
токсикоз I пол., отеки, повышение артериального давления, белок в моче,  
угроза прерывания, заболевания во время беременности, принимались лекарства —  
какие (указать) \_\_\_\_\_), иное (указать): \_\_\_\_\_.
10. Данные роды (подчеркнуть): первые или нет, в срок, преждевременные, запоздалые,  
с родостимуляцией, кесаревым сечением, другое (указать) \_\_\_\_\_,  
продолжительность родов (в часах): \_\_\_\_\_.
11. Масса тела при рождении: \_\_\_\_\_. Длина тела при рождении: \_\_\_\_\_.
12. Оценка по шкале Апгар: \_\_\_\_\_ баллов.
13. Асфиксия (подчеркнуть): НЕТ, ДА.
14. Была ли искусственная вентиляция легких (подчеркнуть): НЕТ, ДА.
15. Находился в отделении патологии новорожденных (подчеркнуть): НЕТ, ДА:  
диагноз (указать): \_\_\_\_\_.
16. Перенесенные респираторные заболевания: \_\_\_\_\_.
17. Иные перенесенные заболевания: \_\_\_\_\_.
18. Профилактические прививки были проведены (подчеркнуть): по возрасту, по индивидуальной графике. Патологические реакции (подчеркнуть): НЕТ, ДА.

19. Наблюдался ли ребенок невропатологом (подчеркнуть): НЕТ, ДА: с какого возраста (указать): \_\_\_\_\_.
20. Диагноз невролога: \_\_\_\_\_.
21. Какое лечение было назначено неврологом: \_\_\_\_\_.
22. Рекомендации выполнялись (подчеркнуть): НЕТ, ДА.
23. Наличие у ребенка острых аллергических реакций (подчеркнуть): НЕТ, ДА: крапивница, отек Квинке, другое \_\_\_\_\_, в каком возрасте \_\_\_\_\_.
24. Имелись ли у ребенка изменения на коже (подчеркнуть): НЕТ, ДА: краснота, сухость, мокнутие, корочки, мелкие элементы, зуд, «диатез»: \_\_\_\_\_.
25. Ребенок живет (подчеркнуть): в частном доме, квартире, этаж первый, последний, сырость, плесень, протечки, скученность. Квартира или дом сухие.
26. В доме (подчеркнуть): кошка, собака, хомячки, птицы, рыбы, другие животные, много цветов. Раньше, сейчас.
27. Постель ребенка (подчеркнуть): пух, перо, шерстяное одеяло.
28. Наличие в доме сборников пыли (подчеркнуть): мягкая мебель, ковры, книги, другое \_\_\_\_\_.
29. Курение (подчеркнуть): НЕТ, ДА: отца, матери, других членов семьи или соседей по квартире: \_\_\_\_\_.
30. Сопровождаются ли заболевания органов дыхания у ребенка повышением температуры выше 37,5°C (подчеркнуть): НЕТ, ДА: постоянно, иногда.
31. Данные дополнительных методов исследования (ЭЭГ, УЗИ головного мозга, доплерография сосудов головного мозга, КТ головного мозга и т. д.): \_\_\_\_\_.
32. Окулист (сосуды глазного дна): \_\_\_\_\_.
33. Иные особенности анамнеза жизни и заболевания: \_\_\_\_\_.
34. Поперхивание при кормлении, слабые кисти и стопы, с 6 мес. — поза фехтовальщика при повороте головы, мало эмоций, с 9 мес. при хождении опора на носки, выраженное предпочтение действий одной из рук с 12 мес. Играет разрушительно, с 1,5 лет — аутичность, неловкость при тонких движениях, плохая координация.
35. Ответьте, пожалуйста, на вопросы.

|  |  |
|--|--|
| Ваготония*   | Симпатикотония*                        |
| Повышенная утомляемость                            | Активность, темпераментность           |
| Расстройства сна (трудность засыпания, сонливость) | Вспыльчивость, изменчивость настроения |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Пугливость                      | Быстрая отвлекаемость                  |
| Снижен аппетит                  | Повышен аппетит                        |
| Избыточная масса тела           | Астеническое телосложение              |
| Периодические глубокие вздохи   |  |
| Вестибулярные расстройства      | Неврологические состояния              |
|                                 | Немотивированное повышение температуры |
| Немотивированные боли в животе  |  |
| Мраморность кожи                | Бледность и сухость кожи               |
| Акроцианоз                      | Похолодание конечностей                |
| Красный дермографизм            | Белый дермографизм                     |
| Повышенное пото-, салоотделение |  |
| Склонность к задержке жидкости  |  |
| Преходящие отеки под глазами    |  |
| Частые позывы к мочеиспусканию  | Полиурия                               |
| Гиперсаливация                  |  |
| Спастические запоры             | Атонические запоры                     |
| Аллергические реакции           |  |
| Брадикардия                     | Тахикардия                             |
| Снижение АД                     | Повышение АД                           |
| Увеличение размеров сердца      | Нормальные размеры сердца              |
| Приглушение сердечных тонов     | Громкие тоны сердца                    |

\* *Выраженность симптомов вегетативных нарушений:* +++ — резко выражен, ++ — умеренно выражен, + — слабо выражен.

Игра сосудов: \_\_\_\_\_.

Симптом Арлекино (Финкельштейна) \_\_\_\_\_.

Клиническое обследование. Состояние ребенка \_\_\_\_\_.

Нервно-психическое развитие \_\_\_\_\_.

Физическое развитие: масса тела: \_\_\_\_\_, длина: \_\_\_\_\_.

Вскармливание: \_\_\_\_\_.

Стигмы дизэмбриогенеза: \_\_\_\_\_.

Подкожно-жировой слой: \_\_\_\_\_.

Лимфоузлы: \_\_\_\_\_.

Мышечная система (двигательная активность): \_\_\_\_\_.

Дыхательная система: ЧД \_\_\_\_\_.

Носовое дыхание: \_\_\_\_\_.

Кашель: \_\_\_\_\_.

В легких при перкуссии, аускультации: \_\_\_\_\_.

Сердце: ЧСС \_\_\_\_\_, АД: \_\_\_\_\_.

Аускультация сердца: \_\_\_\_\_.

Живот: \_\_\_\_\_.

Печень: \_\_\_\_\_.

Селезенка: \_\_\_\_\_.

Нервная система:

Выражение лица: \_\_\_\_\_.

Поза передняя: \_\_\_\_\_,

вентральная: \_\_\_\_\_,

рефлексы: \_\_\_\_\_.

Неврологическая симптоматика: \_\_\_\_\_.

Общий анализ крови (дата обследования \_\_\_\_\_): \_\_\_\_\_.

ЭКГ (параметры интервалов): \_\_\_\_\_.

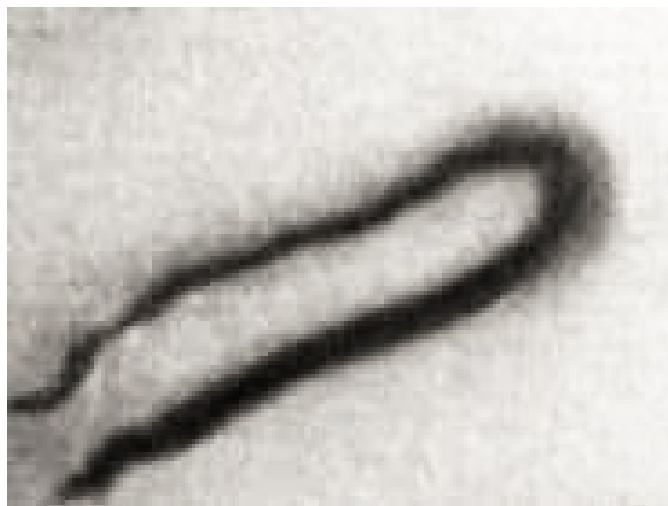
**МИКРОФОТОГРАФИИ КАПИЛЛЯРОВ НОГТЕВОГО ЛОЖА**

Рис. I. Микрофотография капилляров ногтевого ложа у практически здорового мальчика К., 18 месяцев



Рис. II. Микрофотография капилляров ногтевого ложа у девочки Т., 12 месяцев. Однократный эпизод обструктивного бронхита



Рис. III. Микрофотография капилляров ногтевого ложа у мальчика А., 2 года 11 мес. Основной диагноз: «БА, легкая, интермиттирующее течение, ремиссия». Сопроводительный: «Аллергический ринит вне обострения»