

УДК 612.15, 612.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОЖНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**¹Тихонова И.В., ¹Танканаг А.В., ²Косьякова Н.И., ¹Чемерис Н.К.**¹ФГБУН «Институт биофизики клетки РАН», Пушchino, e-mail: irinka_ti27@mail.ru;²Больница Пушчинского научного центра РАН, Пушchino

Исследование периферической микрогемодинамики проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии у 40 больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Для выявления реакции микроциркуляторного русла на кратковременную ишемию применяли окклюзионную пробу. Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили амплитудно-временной анализ колебаний периферического кровотока на основе непрерывной вейвлет-фильтрации. Показано отсутствие достоверных изменений перфузии кожи кровью, а также амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах кардио-, респираторного и многогенного ритмов как в покое, так и в ответ на окклюзионную пробу у больных бронхиальной астмой относительно соответствующих параметров у условно здоровых добровольцев. Обнаружено достоверное уменьшение амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне нейrogenной активности в покое, а также достоверное уменьшение амплитуд колебаний кровотока в частотном диапазоне эндотелиальной активности как в покое, так и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у больных бронхиальной астмой по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о подавлении соответствующих систем регуляции периферического кровотока у больных с бронхолегочной патологией.

Ключевые слова: кожа, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, постокклюзионная реактивная гиперемия, амплитудно-временной анализ, бронхиальная астма

INVESTIGATION OF PERIPHERAL SKIN BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**¹Tikhonova I.V., ¹Tankanag A.V., ²Kosyakova N.I., ¹Chemeris N.K.**¹Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: irinka_ti27@mail.ru;²Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Pushchino

The skin microcirculation was studied by the method of laser Doppler flowmetry in 40 patients with bronchial asthma. The reaction of microvascular bed to the transient ischemia was studied using forearm occlusion. To estimate the changes of blood flow regulation systems we applied adaptive time-amplitude wavelet analysis based on continuous wavelet filtering. It was revealed the absence of significant changes in skin blood perfusion and blood flow oscillation amplitudes in the frequency intervals of cardio- and respiratory rhythms both at rest and in response to the transient ischemia in patients with bronchial asthma as compared to the corresponding parameters in healthy volunteers. It was found a significant reduction in the skin blood flow oscillation amplitude in the frequency interval associated with sympathetic activity at rest, and also a significant decrease in the skin blood flow oscillation amplitudes in the frequency interval associated with endothelial activity both at rest and during the post-occlusive reactive hyperemia in asthmatic patients compared to the control group. This indicates the suppression of appropriate systems of peripheral blood flow regulation in patients with bronchopulmonary pathology.

Keywords: skin, microcirculation, laser Doppler flowmetry, postocclusive reactive hyperemia, time-amplitude analysis, bronchial asthma

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний. Исследования последних лет показывают, что от 4 до 10% населения планеты страдают БА различной степени тяжести. Среди детей этот процент повышается до 10–15% [7]. Общеизвестно, что ключевым звеном патогенеза БА является хроническое воспаление. Воспалительные изменения и ремоделирование (фиброзирующие изменения) бронхиальной стенки наблюдаются не только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой, но и у больных с легкой формой заболевания, у которых они отличаются лишь меньшей интенсивностью [3].

Известно, что БА сопровождаются изменениями в системе гемостаза и микроциркуляции. Изменения, происходящие в микроциркуляторном русле легких и бронхов,

проявляются рано и участвуют в поддержании воспалительных реакций в бронхах и легких, что в свою очередь приводит к нарушениям легочной и сердечной микроциркуляции, гипоксемии, легочной гипертензии [1]. Известны работы, посвященные исследованию структурных и функциональных нарушений в микроциркуляторном русле легких и бронхов у больных с заболеваниями органов дыхания [2]. Отдельные работы посвящены выявлению особенностей периферической микрогемодинамики у больных с данной патологией [6]. Однако все исследования по периферической микрогемодинамике носят разрозненный характер и не дают представлений об изменении локальных систем регуляции периферического кровотока у больных БА.

Цель настоящего исследования – изучение состояния периферической микрогемодинамики и выявление особенностей функционирования локальных систем регуляции микроциркуляторного русла кожи у больных с тяжелой атопической персистирующей БА в период хорошего контроля над симптомами.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 40 пациентов (13 мужчин и 27 женщин) с верифицированным диагнозом атопической тяжелой персистирующей БА в период хорошего контроля над симптомами, которые получают в течение последних 3-х лет терапию комбинированными глюкокортикостероидами (ГКС) согласно рекомендациям GINA 2011. За последние 3 месяца до обследования у всех пациентов не было документально зарегистрировано тяжелых обострений, требующих применения системных ГКС, госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Сенсибилизация к группе пыльцевых аллергенов была выявлена в $36,5 \pm 2,8\%$ случаев, к бытовым аллергенам – в $39,7 \pm 6,7\%$, к эпидермальным – в $9,6 \pm 2,8\%$ и к грибковым – в $3,8 \pm 1,1\%$, сенсибилизация к 2-м и более аллергенам – в $22,8 \pm 6,2\%$. 1-я группа наблюдения состояла из 20 пациентов, которые получали салметерол/флутиказон пропионат в дозе 100/500 мкг/сутки. Средний возраст 1-й группы составил 61 ± 3 года; продолжительность заболевания БА – $14,4 \pm 3,2$ лет, артериальное давление (АД) – $143 \pm 4/89 \pm 3$ мм рт.ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 ± 2 уд./мин, ОФВ1 – $80 \pm 5\%$ от должного на фоне комбинированных ГКС в режиме постоянного дозирования. Во 2-ю группу были включены 20 пациентов, получающих фомотерол/будесонид 9/320 мкг/сутки. Средний возраст пациентов во 2-й группе – 62 ± 2 года, продолжительность заболевания БА – $8,8 \pm 5,2$ лет, АД – $132 \pm 3/82 \pm 1$ мм рт.ст.; ЧСС – 67 ± 2 уд./мин, ОФВ1 – $93 \pm 4\%$ от должного на фоне комбинированных ГКС в режиме постоянного дозирования. Пациенты использовали ингаляции короткодействующих β_2 агонистов по требованию: в 1-й группе – $4,36 \pm 1,6$ случаев/неделю, во 2-й группе – $4,18 \pm 1,4$ случаев/неделю. В контрольную группу ($n = 20$) вошли условно здоровые добровольцы (средний возраст 60 ± 2 года, АД – $139 \pm 5/83 \pm 2$ мм рт.ст., ЧСС – 70 ± 2 мин⁻¹, ОФВ1 > 80%), не имеющие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других тяжелых хронических заболеваний. Все испытуемые дали согласие на участие в исследовании, после того как получили полную информацию о методе и ходе проведения процедур. При обследовании больных проводились клинические и биохимические анализы крови, оценивались показатели ФВД, данные ЭКГ и периферической гемодинамики.

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови кожи проводили при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НИИП «ЛАЗМА», Москва). Регистрируемая характеристика капиллярного кровотока представляет собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает объемную скорость эритроцитов в единицу времени. Во время измерений испытуемый находился в положении лежа на спине в состоянии физического и психологического покоя в помещении с комнат-

ной температурой 23 ± 1 °С. АД и ЧСС измеряли за 10 мин до начала исследования. ЛДФ-зонд фиксировали над наружной поверхностью правого предплечья вблизи лучезапястного сустава. Оклюзионная проба (ОП) выполнялась при помощи пневматической манжеты, расположенной на правом предплечье и накачанной до 240–250 мм рт.ст. В ходе исследования для каждого участника регистрировали две записи: одну в покое, а вторую – во время проведения ОП. ОП осуществлялась по следующей схеме: 1 мин регистрировался ПМ в покое, 3 мин – в условиях плечевой ишемии и 6 мин – в ходе развития постокклюзионной реактивной гиперемии и последующего восстановления кровотока. Рассчитывали следующие параметры: ПМисх – усредненное значение ПМ, зарегистрированного во время контрольной записи; ПМмакс – максимальное значение ПМ в ответ на кратковременную ишемию.

Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили амплитудно-временной анализ колебаний периферического кровотока на основе неперывной вейвлет-фильтрации [5; 15]. В исследуемом диапазоне частот от 0,009 до 2 Гц были выявлены 5 перекрывающихся областей [14]: 0,6–2 Гц – диапазон кардиоритма; 0,2–0,6 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,06–0,2 Гц – диапазон миогенной активности; 0,02–0,06 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,009–0,02 Гц – диапазон эндотелиальной активности. Осцилляции кровотока с характерными частотами обусловлены определенными физиологическими процессами: влиянием сердечно-сосудистой [10] и дыхательной систем [11], активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов [8], нейрогенным контролем [13] и функционированием эндотелия сосудов [9]. Фрагменты ЛДФ-грамм, соответствующие покою и постокклюзионной реактивной гиперемии, фильтровали в частотных диапазонах кардио- и респираторного ритмов, а также эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активности. Рассчитывали средние значения амплитуд колебаний в покое и максимальные значения амплитуд колебаний после прекращения окклюзии в каждом из исследуемых частотных диапазонов: кардиоритма (А(С) и А(С)макс), респираторного ритма (А(Р) и А(Р)макс), миогенной (А(М) и А(М)макс), нейрогенной (А(Н) и А(Н)макс) и эндотелиальной (А(Е) и А(Е)макс) активности.

Для анализа различий исследуемых параметров между группами использовали однофакторный тест ANOVA. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании состояния периферической микрогемодинамики в условиях покоя среднее значение ПМисх достоверно не отличалось во всех исследуемых группах (таблица).

В ответ на кратковременную остановку кровотока и сопровождающую ее ишемию происходит выраженная вазодилатация, в результате которой после снятия окклюзии развивается постокклюзионная реактивная гиперемия, характеризующаяся значительным увеличением показателей ми-

кроциркуляции [4; 12]. В процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии значение ПМмакс достоверно трехкратно увеличилось ($p < 0,05$) во всех исследуемых

группах относительно соответствующего показателя в покое (таблица). Достоверных различий значений ПМмакс между исследуемыми группами выявлено не было.

Сравнительная характеристика параметров микроциркуляции в условиях покоя и при выполнении ОП у исследуемых групп

Показатели	Условия	Контрольная группа (n = 20)	Больные БА 1-я группа (n = 20)	Больные БА 2-я группа (n = 20)
ПМисх	покой	5,04 ± 0,43	4,82 ± 0,48	5,05 ± 0,36
ПМмакс	ОП	15,19 ± 1,13	15,31 ± 1,40	15,41 ± 1,43
A(C)	покой	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,20 ± 0,03
A(C)макс	ОП	1,20 ± 0,11	1,39 ± 0,17	1,65 ± 0,17
A(R)	покой	0,13 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,18 ± 0,02
A(R)макс	ОП	0,89 ± 0,09	1,18 ± 0,13	1,43 ± 0,19
A(M)	покой	0,30 ± 0,07	0,18 ± 0,03	0,27 ± 0,04
A(M)макс	ОП	1,19 ± 0,21	0,76 ± 0,09	0,89 ± 0,12
A(N)	покой	0,26 ± 0,03	0,18 ± 0,03*	0,22 ± 0,02
A(N)макс	ОП	0,72 ± 0,13	0,50 ± 0,06	0,51 ± 0,05
A(E)	покой	0,25 ± 0,05	0,14 ± 0,02*	0,17 ± 0,02
A(E)макс	ОП	0,64 ± 0,11	0,23 ± 0,03*	0,37 ± 0,04^

Примечание. В таблице представлены средние значения ± стандартная ошибка: * – относительно контрольной группы; ^ – относительно 1-й группы.

Для оценки изменений в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла исследовали амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах респираторного и кардио-ритма в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Достоверных изменений значений амплитуд колебаний в соответствующих частотных диапазонах во всех исследуемых группах обнаружено не было (таблица), что может свидетельствовать о сохранности артериолярного и веноулярного кровотока кожи у больных БА.

Оценка функционирования локальных систем регуляции микроциркуляторного русла на основе анализа амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенного, нейрогенного и эндотелиального ритмов в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии показала следующее. Величина A(M) не менялась у больных 1й и 2й группы в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии по сравнению с соответствующим параметром у условно здоровых испытуемых (таблица). A(N) в 1-й группе больных достоверно уменьшалась на 31% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, в то время как во 2-й группе больных данный параметр достоверно не отличался от контрольной группы. A(N)макс достоверно не различались у больных 1-й и 2-й группы по сравнению

с соответствующим показателем у условно здоровых добровольцев (таблица). Значения A(E) и A(E)макс в 1-й группе больных достоверно уменьшались на 44 и 64% соответственно по сравнению с соответствующими показателями у условно здоровых испытуемых (табл.). У больных 2-й группы достоверных изменений значений A(E) и A(E)макс относительно контрольной группы обнаружено не было (таблица).

Заключение

В результате проведенного исследования обнаружено отсутствие достоверных изменений ПМисх и ПМмакс у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с условно здоровыми испытуемыми. Полученный результат свидетельствует о том, что у больных БА сохраняются как нормальная перфузия кожи кровью в покое, так и резервные возможности микроциркуляторного русла кожи в условиях кратковременной ишемии. Это подтверждается отсутствием достоверных изменений значений A(C) и A(C)макс, A(R) и A(R)макс у больных 1й и 2й групп относительно контрольной группы, что может свидетельствовать о сохранности нормального кровотока в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла кожи у больных БА. Было обнаружено, что изменения в локальных системах регуляции кровотока у больных БА зависят от продолжительности заболевания.

Так, у больных БА 1-й группы, имеющих более длительную продолжительность заболевания, было показано значительное уменьшение А(N). Также в данной группе наблюдалось значительное уменьшение А(Е) и А(Е)макс, что может косвенно свидетельствовать об ухудшении функционирования эндотелиальной системы регуляции периферического кровотока в коже (так называемой эндотелиальной дисфункции) у данных больных. У больных 2-й группы при меньшей длительности заболевания не было выявлено достоверных изменений в локальных системах регуляции. Таким образом, предложенный подход для оценки микроциркуляции кожи крови на основе амплитудно-временного анализа колебаний кровотока позволяет выявлять ранние изменения функционирования систем регуляции периферического кровотока кожи у больных с бронхолегочной патологией и корректировать процесс терапии комбинированными ГКС.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Абросимов В.Н., Авдеева О.Е. Респираторная медицина. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 1616 с.
2. Лукина О.В. Комплексное лучевое исследование в диагностике обструктивных болезней легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 16 с.
3. Ненасева Н.М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии // *Consilium medicum*. – 2010. – № 11. – С. 103–109.
4. Танканг А.В., Чемерис Н.К. Адаптивный вейвлет анализ колебаний периферического кровотока кожи человека // *Биофизика*. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 537–544.
5. Тихонова И.В., Танканг А.В., Чемерис Н.К. Возрастные особенности динамики амплитуд колебаний кровотока кожи в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии // *Физиология человека*. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 114–120.
6. Шишкина М.И. Реакции микроциркуляторного русла в периоде ремиссии бронхиальной астмы у детей и под влиянием баротерапии // *Ученые записки СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова*. – 2000. – Т. VII, № 4. – С. 32–37.
7. Barnes P.J. Severe asthma: advances in current management and future therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 48–59.
8. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry // *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.* – 1989. – Vol. 8. – P. 205–215.
9. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* – 1999. – Vol. 57. – P. 298–309.
10. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J. O., Schatz H, Pfohl M. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes // *Microvasc. Res.* – 2003. – Vol. 65. – P. 88–95.
11. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiratory-dependent laser Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic

nervous control of the vessels of the skin // *Microvasc. Res.* – 1996. – Vol. 52. – P. 69–78.

12. Roustit M., Cracowski J.-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 373–384.

13. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. H1638–H1646.

14. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1999. – Vol. 46. – P. 1230–1239.

15. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – V. 54, № 19. – P. 5935–5948.

References

1. Avdeev S.N., Abrosimov V.N., Avdeeva O.E. *Respiratornaja medicina*. Izdatel'stvo «GJeOTAR-Media», 2007. 1616 p.
2. Lukina O.V. *Kompleksnoe luchevoe issledovanie v diagnostike obstrukivnyh boleznej legkih*. Avtoref. dis. . kand. med. nauk: 14.00.19/SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. SPb., 2003. 16 p.
3. Nenasheva N.M. *Consilium medicum*, 2010, no. 11, pp. 103–109.
4. Tankanag A.V., Chemeris N.K. *Biofizika*, 2009, T. 54, no. 3, pp. 537–544.
5. Tihonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K., *Fiziologija cheloveka*, 2010, T. 36, no. 2, pp. 114–120.
6. Shishkina M.I. *Uchenye zapiski SPbGMU im.akad. I.P. Pavlova*, 2000, T. VII, no. 4, pp. 32–37.
7. Barnes P.J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 14, pp. 48–59.
8. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A., *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.*, 1989, Vol. 8, pp. 205–215.
9. Kvernebo K., *Microvasc. Res.*, 1999, Vol. 57, pp. 298–309.
10. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.O., Schatz H, Pfohl M., *Microvasc. Res.*, 2003, Vol. 65, pp. 88–95.
11. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D., *Microvasc. Res.*, 1996, Vol. 52, pp. 69–78.
12. Roustit M., Cracowski J.-L., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2013, Vol. 34, no 7, pp. 373–384.
13. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, Vol. 284, pp. H1638–H1646.
14. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D., *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1999, Vol. 46, pp. 1230–1239.
15. Tankanag A., Chemeris N., *Phys. Med. Biol.*, 2009, Vol. 54, no 19, pp. 5935–5948.

Рецензенты:

Маевский Е.И., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, зав. лабораторией энергетической биологических систем, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пушино;

Рахманов Р.С., д.м.н., профессор, директор, ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014