

Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления

¹ Ярославская государственная медицинская академия

² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

e-mail: imyar@mail.ru

Реферат

Представлен детальный анализ современных данных, касающихся нарушений системы микроциркуляции и гемореологии при аллергических заболеваниях респираторного тракта, в том числе бронхиальной астме (БА). Важным патогенетическим звеном в формировании и течении БА являются нарушения микроциркуляции, одним из современных неинвазивных способов объективной оценки которой является прямая биомикроскопия капилляров с компьютерным анализом изображения. Подчеркивается актуальность и перспективность данного направления исследований.

Ключевые слова: микроциркуляция, аллергия, бронхиальная астма, капилляроскопия.

Berezhanski P. V.¹, Melnikova I. M.¹, Mizernitski Yu. L.²

Modern views on the participation of microcirculatory alterations in the pathogenesis of allergic inflammation

¹ Yaroslavl State Medical Academy

² Institute of Pediatrics & Child Surgery, Moscow

e-mail: imyar@mail.ru

Abstract

The authors have provided a detailed analysis of a modern data about violations of a microcirculation and a hemoreology in allergic diseases of a respiratory tract, including bronchial asthma (BA). The important pathogenetic link in formation and current BA are defections of the microcirculation. One of modern noninvasive ways of objective assessment of microcirculation is a direct biomicroscopy of capillaries with the computer analysis of an image. This direction of scientific researches is actual and perspective.

Keywords: microcirculation, allergy, bronchial asthma, capillaroscopy.

Введение

Аллергические заболевания респираторного тракта являются одной из наиболее актуальных проблем детской пульмонологии, так как, несмотря на улучшение лечебно-диагностических подходов, количество больных остается весьма значительным [2, 8, 20, 34]. Нарушения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном в формировании и течении многих заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, в связи с чем весьма перспективны методы их объективной оценки [5, 6, 32, 82, 100].

В понятие микроциркуляции включают перемещение жидкости между кровеносными и лимфатическими капиллярными сетями, по внутриклеточным системам, трансмембранный обмен газами, субстратами и продуктами метаболизма, сигнальными молекулами [29, 65]. Большое значение придается гемореологическим параметрам (вязкость цельной крови, вязкость плазмы, величина гематокрита, агрегация и деформируемость эритроцитов, концентрация белков плазмы и их соотношение) [23].

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 флоуграфия, реография, полярографическое исследование локального объема кровотока по клиренсу водорода, методы лучевой диагностики (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 и потому ограниченным, а результаты не всегда достаточно информативны.

Одним из высокоинформативных методов является прямая визуализация микроциркуляции [1, 6, 26,

55]. 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 [60, 96]. 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 (МЦ) [14].

В последние годы научный интерес к изучению микроциркуляции возрос, что связано с появлением новых, доступных технических возможностей и средств [100]. Все чаще начинают внедряться системы исследований, основанные на компьютерных технологиях, что дает возможность продвижения современных высокочувствительных методов исследования микроциркуляции в клиническую практику [11, 31]. Современные системы анализа позволяют получать статические и динамические изображения, а также оценивать их в режиме on-line [40].

Среди этих методов — компьютерная капилляроскопия ногтевого валика, компьютерная TV-микроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока, а также слизистой оболочки полости рта, пищевода и бронхов [14, 103]. Использование программного обеспечения позволяет, во-первых, увеличить контрастность и четкость изображения, а во-вторых, визуализировать локальные особенности микроциркуляции [43, 66, 92]. A. Needles et al. (2012) разработали систему оценки микроциркуляции, 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) [75]. Y. M. Sheng et al. (2012) предложили принципиально новую компьютерную технологию оценки капиллярного русла — «VasTrack», в основе которой используется «искусственный интеллект» [90].

B. C. Fry et al. (2012) разработали новый метод оценки состояния микроциркуляторной сети организма на основе оценки пограничных отделов системы микроциркуляции, доступных для объективизации, и доказали его эффективность на экспериментальных моделях. Метод заключается в прогнозировании патологических изменений микроциркуляторного русла на основе ограниченного объема информации от отдельных участков системы микроциркуляции. Капиллярное русло, по мнению авторов, с математической точки зрения, представляет собой неопределенную линейную систему, на основе законов которой разработан алгоритм оценки и прогноза функциональных изменений сети МЦ. Метод в настоящее время апробируется, относительная ошибка данного метода составляет менее 10 % [53].

Одним из перспективных современных методов оценки системы микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [13, 16]. Данный

метод основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим сигналом и анализе частотного спектра монохроматического сигнала, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов. Регистрируемый при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в микрососудах кожи в объеме 1–1,5 мм³ ткани. Это означает, что ЛДФ дает интегральную информацию по очень большому количеству эритроцитов, около $3,4 \times 10^4$, одновременно находящихся в зондируемом 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 [16]. Исследования в этом перспективном направлении немногочисленны.

Несмотря на большое количество методик по оценке витального микрокровотока, единственным методом, 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 непрямими методами [62]. Объектами капилляроскопических исследований могут быть бульбарная конъюнктива, ногтевое ложе, губы, десны, язык. Слизистая оболочка глаза позволяет проводить детальную оценку состояния всех звеньев микроциркуляции [54]. Недостатком метода являются артефакты, которые обусловлены подвижностью глазного яблока, что, в свою очередь, делает практически невозможной стабильную регистрацию гемодинамических характеристик микрокровотока [4, 41].

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 [10]. Этот метод, простой и неинвазивный, обеспечивает моментальную визуализацию микроциркуляции, давая четкое представление о микрососудистых нарушениях при различной патологии [60]. Микроскопия сосудов ногтевого ложа позволяет проводить детальную оценку состояния всех звеньев микроциркуляторного русла — артериол, прекапиллярных артериол, капилляров, посткапиллярных венул, а также особенностей кровотока в микрососудах 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 [65]. К числу преимуществ биомикроскопии ногтевого ложа относится также доступность объекта, отсутствие значительных особенностей анатомического характера, «беспорядочная» архитектура сосудов, представляющая собой морфологический субстрат кровотока, не связанного со специфическими органами функциями, а также хорошая контрастируемость эритроцитарного по-

тока [98]. Кроме того, этот метод дает возможность составить также представление о периваскулярном пространстве [24, 33]. Доказано, что изменения капилляров, которые наблюдаются при проведении капилляроскопии ногтевого валика, также происходят и в микрососудах дыхательных путей, в том числе при бронхиальной астме [58, 59].

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 оценить нарушение архитектоники микрососудов при различной патологии [71].

Отметим, что имеющиеся современные стандарты исследования и варианты классификации нарушений микроциркуляции не применимы для детей раннего возраста. Все это диктует необходимость доработки методов анализа показателей микроциркуляции для оценки микроциркуляторных нарушений у детей грудного и раннего возраста, в частности, с аллергическими заболеваниями респираторного тракта [82].

Микроциркуляторные нарушения играют ключевую роль в патогенезе развития бронхиальной астмы [51]. Воспалительные медиаторы вызывают «микрососудистые утечки» с экссудацией плазмы в дыхательные пути [52, 56].

Острые утечки белков плазмы вызывают утолщение наполненной и отеочной стенки дыхательных путей, а в результате — сужение просвета дыхательных путей. Кроме того, плазма проходит через поврежденный внутрисосудистыми факторами эпителий, адсорбируется в просвет дыхательных путей. Плазменная экссудация приводит к нарушению целостности эпителия, образуя порочный круг, и его присутствие в просвете уменьшает клиренс слизи [57]. Вместе эти эффекты способствуют обструкции дыхательных путей [42].

Было доказано, что у больных с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, в частности, аллергическим альвеолитом, имеются значительные нарушения микроциркуляции, прогрессирующие при активном воспалении в интерстициальной ткани [35]. Отмечено, что морфофункциональные изменения кровеносных сосудов у больных бронхиальной астмой тесно связаны с нарушениями структуры дыхательных путей и вентиляционной функции легких [28]. Имеется мнение, что функциональные нарушения микроциркуляции в дыхательной системе сопровождают развитие бронхиальной астмы, а степень их выраженности определяет прогноз заболевания [3, 17].

Среди прочих причин системных изменений в микроциркуляторном русле при патологии респираторного тракта ведущая роль принадлежит нарушению нейрорегуляторных механизмов, дисрегуляция которых обусловлена функциональными нарушениями органа, непосредственно или опосредованно регулирующего деятельность микрососудов. Механизм

регуляции реализуется нервно-рефлекторным путем с помощью различных нейрогуморальных факторов, механизм которых изучен в экспериментальных условиях методом ингибирования и на сегодняшний день не подвергается сомнению [27, 50, 72, 77].

Нейропептиды относятся к веществам, принимающим активное участие в регуляции сосудистого тонуса, и являются преимущественно местными вазодилататорами. При повреждении нервных окончаний нейропептиды выделяются в больших количествах и участвуют в сосудистых реакциях; изучена роль субстанции Р в развитии и поддержании артериальной гиперемии при воспалении [5]. Отмечено, что нейрогенное воспаление играет ключевую роль в патогенезе аллергических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы [83]. Медиаторы воспаления могут способствовать высвобождению нейротрансмиттеров и активировать афферентные нервы, вызывая развитие бронхоконстриктивных рефлексов и выделение муцинов. Это распространение воспалительных эффектов по дыхательным путям называется нейрогенным воспалением. Нейрогенное воспаление несущественно сказывается при легкой форме бронхиальной астмы, однако очень выражено проявляется при тяжелом течении заболевания и способствует формированию гиперреактивности дыхательных путей [42].

Влияние вегетативной нервной системы на патофизиологические процессы, протекающие при бронхиальной астме, не подвергается сомнению [69, 89]. В норме тонус бронхиальной гладкой мускулатуры регулируют преимущественно парасимпатические волокна блуждающего нерва. Симпатическая нервная система в норме играет незначительную роль в регуляции бронхиальной мускулатуры, но на начальном этапе формирования бронхиальной астмы ее роль возрастает [12]. Симпатическая активность увеличивается для 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 бронхиальной астмы, привносит большой вклад в развитие патофизиологических проявлений на стадии формирования заболевания [69]. При экспериментальных исследованиях было отмечено, что активирование холинергической, адренергической иннервации и единичных сенсорных VR1-рецепторов, являющихся представителями соматических сенсорных рецепторов в легких, приводит к стимуляции сенсорных волокон через активацию TRPA1- и TRPM8-каналов (TRPA1 — Transient receptor potential cation channel, member A1; TRPM8 — Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8). Затем по афферентным коллатеральным нервам формируется местный аксон-рефлекс, происходит массовый выброс сенсорных нейропептидов, которые, в свою очередь, оказывают прямое воздействие на слизистую бронхов и микрососуды, вызывая их деформации и качественные внутрисосудистые изменения [73, 76, 83].

В клиническом исследовании было показано, что антихолинергические медиаторы способствуют улучшению функции легких у пациентов с бронхиальной астмой [85]. К. Sato et al. (2010) отмечено, что у больных с бронхиальной астмой имеется тенденция к доминированию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, установленная с помощью измерения вариабельности сердечного ритма. Также отмечено, что после проведения ряда мероприятий «Senobi», включающих в себя ряд общеукрепляющих мероприятий, направленных на активацию и стимуляцию вегетативной нервной системы, симптомы бронхиальной астмы уменьшались [89]. А. В. Калмыкова и соавт. (2009) рекомендуют использовать оценку вариабельности сердечного ритма в практической работе пульмонологов. Этот метод позволяет определять варианты периферической дисрегуляции вегетативной нервной системы при бронхиальной астме, отражает особенности патологического процесса на момент обследования [12].

Предварительные результаты, полученные нами при проведении капилляроскопии с компьютерным анализом изображения ногтевого ложа, свидетельствуют о том, что перинатальные повреждения ЦНС гипоксического генеза легкой и средней степени тяжести у детей грудного возраста, в особенности в сочетании с отягощенным аллергоанамнезом, приводят к выраженным изменениям микроциркуляции, о чем свидетельствуют морфологические особенности капилляров, значительное расширение площади периваскулярного пространства, нарушения внутрисосудистых характеристик (феномен микростаза), оценка которых может иметь важное клиническое значение.

В настоящее время установлено, что нарушение регуляции на уровне микрососудов влияет на особенности протекания воспалительного процесса и гиперреактивность дыхательных путей. Микроциркуляторные нарушения сосудистого генеза являются критическими факторами патофизиологических нарушений у больных с бронхиальной астмой [80, 93]. Л. П. Воронина и соавт. (2006) установили высокую информативную ценность исследования микроциркуляции с помощью метода лазерной доплерной флуометрии у больных с бронхиальной астмой, которая заключается в выявлении нарушений гемодинамического типа микроциркуляции в сторону увеличения спастико-статических, статических и застойных проявлений. При проведении компьютерной капилляроскопии сосудов ногтевого ложа эти гемодинамические нарушения проявляются в виде повышенного депонирования крови в микрососудах и увеличении периваскулярной зоны. Отмечено, что состояние микроциркуляторного русла при бронхиальной астме значительно отличается в активную фазу заболевания и в ремиссии, что характеризуется изменением, в первую очередь, формы и извитости капилляров (в фазу ремиссии), изменением артериоло-венулярного коэффициента (в острую фазу). По мнению исследователей, выявленные изменения архитектоники микрососудистого русла, свойственные острой фазе аллергического воспа-

ления, могут наблюдаться на этапе доклинических проявлений бронхиальной астмы [39, 82].

W. W. Yan et al. (2010) установили, что именно изменение архитектоники сосудов в виде извитости способствуют созданию больших одновременных связей между факторами адгезии и эндотелием [102]. Verdant C. et al. (2005) отмечают длительное сохранение изменений на уровне микроциркуляции у пациентов с неполной ремиссией бронхиальной астмы (неравномерность калибра артериол и венул, нарушение барьерной функции капилляров, изменение артериоло-венулярного коэффициента и др.) [98].

Ангиогенез является неотъемлемым процессом в развитии аллергического воспаления [36, 62, 70, 86]. Это сложная и высокоорганизованная серия нескольких событий, в том числе пролиферации, миграции, прорастания и образования сосудистых эндотелиальных клеток [78]. Известно также, что в патогенезе развития бронхиальной астмы важными элементами являются ремоделирование и гиперваскуляризация в стенке бронхов, которые в совокупности приводят к утолщению стенки дыхательных путей [42, 44, 47, 48].

В условиях экспериментальных исследований были установлены качественные и количественные признаки ремоделирования сосудов при бронхиальной астме [58, 99]. Доказано, что ремоделирование микрососудов проявляется в виде изменения формы капилляров и появления новых коллатералей, а количественное изменение соотношения факторов роста и молекул адгезии играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Так, при биомикроскопии капилляров ногтевого ложа обнаружены изменения в виде неравномерности калибра артериол и венул, с нарушением барьерной функции капилляров [91]. Математическое моделирование дыхательных путей показало, что величина сосудистого ремоделирования стенки дыхательных путей вносит существенный вклад в гиперчувствительность дыхательных путей, характерную для бронхиальной астмы [101].

В 1960 г. исследования М. S. Dunnill [49] показали, что пациенты с бронхиальной астмой, умершие от острых приступов, имели увеличенное капиллярное русло в стенке дыхательных путей. Позже увеличение кровоснабжения в дыхательных путях было признано не только у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а также у пациентов с легкой формой заболевания [62, 70].

При исследовании бронхиального биоптата, полученного от детей с тяжелой бронхиальной астмой, отмечено, что увеличение плотности сосудистой сети более выражено у детей с персистирующей обструкцией дыхательных путей, чем у детей без стойких обструкций дыхательных путей [93]. Однако гистологические методы оценки микроциркуляции в дыхательных путях являются инвазивными и трудно воспроизводимыми [45, 79]. При бронховideosкопии сверхвысокого разрешения выявлено, что процесс гиперваскуляризации затрагивает все уровни респираторного тракта (бронхи, трахея). Было установлено, что в стенке бронхиального дерева существуют две капиллярные сети: первая расположена в субэ-

пителиальном пространстве, вторая — в глубокой перибронхиальной части, причем эти две системы связаны между собой сосудами, которые расположены вокруг гладких мышц [93].

Аллергические заболевания респираторного тракта, в частности, бронхиальную астму, сопровождают изменения не только в системе микроциркуляции, но и в системе гемостаза [21, 25, 37, 97]. Нарушения микроциркуляции в легких и коже конечностей у больных бронхиальной астмой тесно взаимосвязаны с активацией плазменного и клеточного звена гемостаза со сдвигом в этих системах в сторону гиперкоагуляции [19, 22].

Минимальное персистирующее воспаление может быть определено как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергопатологией и характеризуется инфильтрацией легочной ткани воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также повышенной экспрессией ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа) и CD62L (L-селектин) в кровяном русле [9, 39, 45]. Отмечено, что молекулы ICAM-1, CD62L и NGF (фактор роста нервов), TNF- α являются факторами, которые провоцируют изменения на микрореологическом уровне, в том числе и при респираторной патологии аллергического генеза [7]. Доказано, что увеличение сосудистых молекул адгезии в дыхательных путях является важной частью патогенеза развития бронхиальной астмы [46, 48, 62].

Нарушение проницаемости капилляров при аллергическом воспалении ведет к активации факторов межклеточной адгезии и макрофагального звена, что, в свою очередь, активирует факторы некроза опухоли и роста нервов, кинетика которых различна [81]. TNF- α раньше всего усиливает экспрессию селективных. Максимальная экспрессия VCAM-1 (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) и ICAM-1 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 [63]. 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 (ICAM-1) с селектинами увеличивает и пролонгирует действие TNF- α в условиях иммуноопосредованного воспаления, что стимулирует хемотаксис клеток воспаления, но между тем препятствует их трансмиграции через эндотелий капилляров [67, 74]. Y. H. Khor et al. (2009) установили, что вследствие повышенного содержания в крови у людей с аллергической предрасположенностью факторов ICAM-2, VCAM и CD62L происходит нарушение проницаемости микрососудистого русла, что значимо для клинической манифестации заболевания. В ходе исследования доказано, что уровень факторов межклеточной адгезии у пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта

повышен по сравнению со здоровыми людьми, что ведет к активации микроангиогенеза. Это, в свою очередь, 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 [68].

Определение уровня экспрессии фактора роста эндотелия (VEGF) является мощным стимулятором проницаемости капилляров. Доказано, что раннее увеличение активности VEGF является важной особенностью патофизиологических нарушений при бронхиальной астме, еще до возникновения обострения [68].

Также установлено, что существуют различные изоформы VEGF, которые являются посредниками ремоделирования сосудов на разном уровне кровообращения у больных бронхиальной астмой [91]. Отмечено, что у пациентов с бронхиальной астмой в слизистой оболочке дыхательных путей отмечается более высокий уровень VEGF [62]. В ходе исследования выявлено, что уровень VEGF и его рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2 обратно коррелирует с выраженностью обструкции дыхательных путей [45]. NGF, TNF- α , CD62L активируют тромбоцитарный фактор роста и, в свою очередь, индуцируют экспрессию VEGF [84]. Вместе с тем имеется мнение о том, что в процессе иммунологической реакции при выраженной аллергической настроенности VEGF играет меньшую роль, а на первое место выходит TNF- α [78]. В экспериментальных условиях было доказано, что именно увеличение содержания TNF- α способствует более активному и клинически выраженному проявлению аллергической респираторной патологии, связанной с повышением эндотелиальной и эпителиальной проницаемости. Использование антител к TNF- α резко снижало выраженность клинических симптомов [95]. Отмечено также, что увеличение количества TNF- α до развития клиники бронхиальной астмы свидетельствует о снижении ответа на глюкокортикостероиды при первом приступе [88]. Микроскопическая картина капилляров ногтевого ложа и изменение в крови вышеперечисленных факторов сохраняются в организме на протяжении длительного времени, что является обоснованием для проведения капилляроскопии и определения факторов в крови еще на доклиническом этапе заболевания. Поэтому четко спланированная коррекция микроциркуляторных нарушений представляет одно из перспективных направлений в профилактике и лечении аллергических заболеваний респираторного тракта [45].

Заключение

Таким образом, микроциркуляторные и гемореологические параметры играют важную роль в развитии и течении заболеваний органов дыхания,

в том числе аллергического генеза. Одним из современных неинвазивных способов объективной оценки нарушения микроциркуляции является прямая биомикроскопия капилляров с компьютерным анализом изображения. В основе бронхиальной астмы лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, тесно связанное с бронхиальной гиперреактивностью.

При этом характерное для данной патологии персистирующее воспаление сопровождается экспрессией в кровяном русле фактора роста нервов, фактора некроза опухоли, молекул межклеточной адгезии 1

типа, L-селектина, запускающее череду нарушений в микроциркуляторном русле, сопровождающихся изменением внутрисосудистых, реологических характеристик кровотока. Данные о значении вышеперечисленных факторов в формировании бронхиальной астмы в раннем детском возрасте немногочисленны и противоречивы. Определение этих патогенетических звеньев заболевания может качественно изменить оценку прогноза бронхиальной астмы в детском возрасте. Поэтому дальнейшие исследования в данном направлении актуальны и перспективны.

Литература

1. Аминова, Г. Г. Морфологические основы регуляции кровотока в микроциркуляторном русле / Г. Г. Аминова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4 (8). — С. 80–84.
2. Балаболкин, И. И. Аэрозольные и распространённость бронхиальной астмы у детей г. Ижевска / И. И. Балаболкин, М. К. Ермакова, В. И. Ощепков // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2000. — № 4. — С. 19.
3. Бобров, Л. Л. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных бронхиальной астмой / Л. Л. Бобров, А. Г. Обрезан, В. П. Середа // Клин. мед. — 2003. — № 5. — С. 35–40.
4. Бунин, А. Я. Микроциркуляция глаза / А. Я. Бунин, Л. А. Кацнельсон, А. А. Яковлев. — М.: Медицина, 1984. — 180 с.
5. Власов, Т. Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Ч. 1 / Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — Т. 1. — С. 68–77.
6. Волосок, Н. И. Биомикроскопия конъюнктивы в оценке состояния микроциркуляции при гломерулонефрите у детей / Н. И. Волосок // Нефрология и диализ. — 1999. — Т. 1. — № 1. — С. 4751.
7. Воляник, М. Н. Влияние адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции на изменение некоторых цитокинов при хроническом аллергическом воспалении / М. Н. Воляник, О. В. Воляник // 17 Национальный конгр. по болезням органов дыхания: сб. мат. — Казань, 2007. — С. 11.
8. Геппе, Н. А. Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С. 113–118.
9. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Киев: Полиграф плюс, 2006. — 482 с.
10. Жмеренецкий, К. В. Совершенствование метода изучения микроциркуляции по данным видеобиомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и в процессе их лечения / К. В. Жмеренецкий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — № 1. — С. 61–63.
11. Иванов, К. П. 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.
12. Калмыкова, А. В. Вариабельность синусового ритма сердца при бронхиальной астме / Т. Ф. Миронова, Е. В. Давыдова // Клин. мед. — 2009. — № 8. — С. 33.
13. Кирилина, Т. В. Респираторнозависимые колебания кровотока в системе микроциркуляции кожи человека / Т. В. Кирилина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 8. — № 2 (30). — С. 58–62.
14. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — Т. 5. — № 1 (17). — С. 84–101.
15. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
16. Крупаткин, А. И. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров / А. И. Крупаткин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 3. — С. 54–58.
17. 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.
18. 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. 4450.
19. Менишутина, М. А. Состояние микроциркуляторного русла кожи и реактивность сосудов кожи при бронхиальной астме / М. А. Менишутина, Д. Г. Чинчаладзе // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2006. — Прил. 21.
20. Мизерницкий, Ю. Л. Хронические заболевания легких у детей / Ю. Л. Мизерницкий, Н. Н. Розина // Изд. практика. — 2011. — 234 с.
21. Минеев, В. Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы — нетрадиционные аспекты: обзор // Терапевт. арх. — 1990. — Т. 62. — № 12. — С. 119–121.
22. Миронова, Ж. А. Некоторые аспекты влияния различных способов введения глюкокортикоидов на свертывающую систему крови / Ж. А. Миронова // Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. — Ч. 1. — С. 237.
23. Муравьев, А. В. Гемореология: перспективы развития / А. В. Муравьев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 5. — С. 4–7.
24. Наумец, Л. В. Диагностические возможности метода конъюнктивальной микроскопии / Л. В. Наумец // Материалы междунаро. конф. по микроциркуляции. — М., 1997. — С. 110–111.
25. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.
26. Петрищев, Н. Н. Автофлуоресцентная визуализация сосудов микроциркуляторного русла / Н. Н. Петрищев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9. — № 4 (36). — С. 75–77.
27. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7. — № 1 (25). — С. 5–19.

28. Смирнова, Т. В. Диагностика измененной реактивности у больных бронхиальной астмой / Т. В. Смирнова, Ю. М. Перельман // 15 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — М., 2005. — С. 501.
29. Тепляков, А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение) — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1988. — 208 с.
30. Халтхаева, Г. Э. Респираторная инфекция и бронхиальная астма / Г. Э. Халтхаева, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 5. — С. 75–79.
31. Цехмистренко, Т. А. Индивидуально-типологические особенности состояния микроциркуляции крови у девушек / Т. И. Станишевская. — 2006. — С. 51–57.
32. Цибулькина, В. Н. Бронхиальная астма: распространенность, механизм действия, факторы, определяющие тяжесть заболевания, общие принципы специфической и неспецифической терапии // Казан. мед. журн. — 2005. — № 5. — С. 353–360.
33. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М.: Медицина, 1984. — 429 с.
34. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма — М.: Атмосфера, 2008. — 109 с.
35. Шмелев, Е. И. Легочная микроциркуляция у больных экзогенными аллергическими альвеолитами и возможности ее коррекции // Пульмонология. — 1993. — № 3.
36. Asai, K. Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects / K. Asai [et al] // J. Allergy Clin Immunol. — 2002. — № 110. — P. 571–575.
37. Banach-Wawenczyk, E. Fibrinolysis system in bronchial asthma after prednisolone treatment / E. Banach-Wawenczyk // Pol. Merkuriusz. Lek. — № 43. — P. 9–11.
38. Barnes, P. J. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — № 9438. — P. 985–996.
39. Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / J. Clin. Invest. — 2008. — № 118 (11). — P. 3546–3556.
40. Basak, K. Review of laser speckle-based analysis in medical imaging / K. Basak, M. Manjunatha, P. K. Dutta // Med. Biol. Eng. Comput. — 2012. — № 10. — P. 1007.
41. Bollinger, A. Clinical capillaroscopy / A. Bollinger, B. Fagrell // Hogrefe@Huber Publishers. — 1990. — P. 166.
42. 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.
43. Carpentier, P. H. Current techniques for the clinical evaluation of the microcirculation / P. H. Carpentier // J. Mal. Vasc. — 2001. — № 26 (2). — P. 142–147.
44. Chalmers, G. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G. Chalmers [et al] // Thorax. — 2002. — № 57. — P. 226–230.
45. Chetta, A. Vascular compartment of airway remodeling in asthma reduced by high dose of fluticasone / A. Chetta, A. Zanini, A. Foresi // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — № 167. — P. 751–757.
46. Ciprandi, G. Induction of interleukin 10 by ublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report / G. Ciprandi, D. Fenoglio, I. Cirillo // Ann Allergy Asthma Immunol. — 2005. — № 95. — P. 38–44.
47. 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.
48. Doherty, T. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma / T. Doherty, D. Broide // Curr. Opin. Immunol. — 2007. — № 19. — P. 676–680.
49. Dunnill, M. S. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa // J. Clin. Pathol. — 1960. — № 13. — P. 27–33.
50. Evans, T. W. Inflammatory mediators involved in antigen-induced airway microvascular leakage in guinea pigs // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — № 138. — P. 395–399.
51. Feltis, B. N. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma / B. N. Feltis, D. Wignarajah, D. W. Reid // Thorax. — 2007. — № 62. — P. 314–319.
52. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara // Nat. Med. — 2003. — № 9. — P. 669–676.
53. Fry, B. C. Estimation of Blood Flow Rates in Large Microvascular Networks / B. C. Fry, J. Lee, N. P. Smith // Microcirculation. — 2012. — 16 apr.
54. Gaynes, B. Feasibility of Conjunctival Hemodynamic Measurements in Rabbits: Reproducibility, Validity and Response to Acute Hypotension / B. Gaynes, P. Teng, J. Wanek // Microcirculation. — 2012. — 5 apr.
55. Genzel-Boroviczeny, O. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants // O. Genzel-Boroviczeny, F. Christ, V. Glas // Pediatr. Res. — 2004. — № 56 (5). — P. 751–715.
56. Grashoff, W. F. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages / W. F. Grashoff [et al] // Am. J. Pathol. — 1997. — № 151. — P. 1785–1790.
57. 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.
58. Halwani, R. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma / S. Al-Muhsen, H. Al-Jahdali // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2011. — № 44 (2). — P. 127–133.
59. Haraguchi, M. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma / M. Haraguchi, S. Shimura // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — № 159. — P. 1005–1013.
60. Hern, S. Visualization of dermal blood vessels-capillaroscopy / S. Hern, P. S. Mortimer // Clin. Exp. Dermatol. — 1999. — № 24 (6). — P. 473–478.
61. 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.
62. 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.
63. Hu, G. Intercellular adhesion molecule-1-dependent neutrophil adhesion to endothelial cells induces caveolae-mediated pulmonary vascular hyperpermeability // Circ. Res. — 2008. — № 102. — P. 120–131.
64. Hudson, M. Reliability of widefield capillary microscopy to measure nailfold capillary density in systemic sclerosis / M. Hudson [et al] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2010. — № 28 (5). — P. 36–41.
65. Ince, C. The microcirculation is the motor of sepsis / C. Ince. Crit. Care. — 2005. — № 9 (4). — P. 19.
66. Japee, S. A. Flow visualization tools for image analysis of capillary networks / C. G. Ellis, R. N. Pittman // Microcirculation. — 2004. — № 11 (1). — P. 39–54.
67. Kast, R. E. Tumor necrosis factor has positive and negative self regulatory feed back cycles centered around cAMP // Int. J. Immunopharmacol. 2000; 22: 1001–1006.
68. Khor, Y. H. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates / Y. H.

- Khor, A. K. Teoh, S. Lam // *Clin. Exp. Allergy*. — 2009. — № 39 (11). — P. 1659–1667.
69. Lewis, M. J. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma / M. J. Lewis, A. L. Short, K. E. Lewis // *Respir. Med.* — 2006. — № 100. — P. 1688–1705.
70. 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.
71. Manelli, A. Plexiform vascular structures in the human digital dermal layer: a SEM-corrosion casting morphological study / A. Manelli, S. Sangiorgi, M. Ronga // *Eur. J. Morphol.* — 2005. — № 42 (4-5). — P. 173–177.
72. 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.
73. McKemy, D. D. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation / D. D. McKemy // *Mol. Pain.* — 2005. — № 1. — P. 16.
74. Meeves, S. G. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: A unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment / S. G. Meeves, S. J. Appajosiula // *Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 4. — P. 69–77.
75. Needles, A. High frequency subharmonic imaging: practical implementations and recent development / A. Needles, V. Daeichin, H. J. Bosch // *J. Acoust. Soc. Am.* — 2012. — № 131 (4). — P. 3323.
76. Nie, Z. Role of TNF- α in virus-induced airway hyperresponsiveness and neuronal M2 muscarinic receptor dysfunction / Z. Nie, G. D. Scott, P. D. Weis // *Br. J. Pharmacol.* — 2011. — № 164 (2b). — P. 444–452.
77. O'Donnell, S. R. Microvascular leakage to platelet activating factor in guinea-pig trachea and bronchi / S. R. O'Donnell, C. J. Barnett // *Eur. J. Pharmacol.* — 1987. — № 138. — P. 385–396.
78. Orihara, K. Pathophysiological roles of microvascular alterations in pulmonary inflammatory diseases: possible implications of tumor necrosis factor- α and CXC chemokines / K. Orihara, A. Matsuda // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2008. — № 3 (4). — P. 619–627.
79. Orsida, B. E. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose / X. Li, B. Hickey // *Thorax.* — 1999. — № 54. — P. 289–295.
80. Park, H. S. Targeting abnormal airway vascularity as a therapeutic strategy in asthma H. S. Park, S. Y. Kim, S. R. Kim // *Respirology*. — 2010. — № 15 (3). — P. 459–471.
81. Parham, P. *The Immune System* / P. Parham. — 2nd ed. — N.-Y.: Garland Science, 2005. — P. 244–245.
82. Petry, D. G. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents / D. G. Petry, M. T. Terreri, C. A. Len // *Acta Reumatol. Port.* — 2008. — № 33 (4). — P. 395–400.
83. 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.
84. Puxeddu, I. Mechanisms of asthma and allergic inflammation. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases / I. Puxeddu, D. Ribatti, E. Crivellato // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2005. — № 116. — P. 531–536.
85. 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.
86. Redington, A. E. Basic fibroblast growth factor in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge / W. R. Roche, J. Madden // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2001. — № 107. — P. 384–387.
87. 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. — 13 apr.
88. Saliu, O. Y. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity / O. Y. Saliu [et al] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — № 194 (4). — P. 486–492.
89. Sato, K. «Senobi» stretch ameliorates asthma symptoms by restoring autonomic nervous system balance / K. Sato, T. Kawamura, T. J. Abo // *Investig. Med.* — 2010. — № 58 (8). — P. 968–970.
90. Sheng, Y. M. Automated method for tracking vasomotion of intravital microvascular and microlymphatic vessels / Y. M. Sheng, R. J. Xiu // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2012. — Vol. 1. — № 50 (1). — P. 155.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Tillie-Leblond, I. Chronic bronchial allergic inflammation increases alveolar liquid clearance by TNF-dependent mechanism / I. Tillie-Leblond [et al] // *Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2002. — № 283. — P. 1303–1309.
96. Treu, C. M. Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology / C. M. Treu [et al] // *Arch. Dermatol. Res.* — 2010. — № 20. — P. 550–613.
97. Ulfman, L. H. Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions / L. H. Ulfman [et al] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 28. — № 4. — P. 512–519.
98. 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.
99. Vignola, A. M. Airway remodeling in asthma / A. M. Vignola, F. Mirabella, G. Costanzo // *Chest*. — 2001. — № 123 (3). — P. 417–422.
100. Wiernsperger, N. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem / J. R. Rapin // *Microvascular Diseases: Is A New Era Coming?*. — 2012. — № 10 (2). — P. 167–183.
101. 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.
102. Yan, W. W. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels / Y. Liu, B. M. Fu // *Biomech. Model. Mechanobiol.* — 2010. — № 9 (5). — P. 629–640.
103. Yvonne-Tee, G. B. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses // *Clin. Hemorheology and Microcirculation*. — 2006. — № 34. — P. 473–457