Клінічна медицина

УДК 616.248 – 06:616.831 – 005-02-073]-053.2

Акулова Е.Ю.

ОСОБЕННОСТИ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

С целью изучения гомеостатического диапазона показателей ауторегуляции мозгового кровотока у 26 больных БА детей проведено транскраниальное УЗИ с цветовым доплеровским картированием и импульсноволновой доплерографией. Произведен расчет и анализ линейной скорости кровотока в среднемозговой артерии, коэффициентов реактивности, индексов периферического сопротивления, индекса вазомоторной реактивности (ИВМР) до и после гиперкапнической и гипокапнической нагрузок. Выявлено значительное снижение ИВМР, а также снижение вазодилаторного резерва у больных БА детей, что может служить одним из ранних признаков кардиоваскулярного риска. Гиперкапническая проба у данного контингента детей мало информативна, т.к. только у 29,2% ± 9,48 % от общего количества обследованных детей реактивность на пробу была положительной, целесообразность применения этой пробы у этого контингента больных детей нуждается в дальнейшем обосновании.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, мозговая гемодинамика, ауторегуляция, функциональные нагрузочные тесты, доплерография.

Робота виконана в рамках планової науково-дослідницької теми «Клініко-функціональні особливості мозкової гемодинаміки у дітей хворих на бронхіальну астму та можливості їх корекції», № держ. реєстрації 01-41356 от 26.06.2013.

Неблагоприятная динамика заболеваемости, тяжесть течения, летальность при бронхиальной астме (БА) обуславливают постоянно растущее внимание ученых к малоизученным патогенетическим аспектам этой проблемы и, в частности, нарушениям механизмов нервной регуляции. Многим аспектам нервной регуляции (как вегетативной, так и центральной) в патогенезе БА, в т.ч. у детей, посвящены зарубежные и отечественные исследования [2, 6, 10]. Однако состояние и особенности мозговой гемодинамики (МГ), ауторегуляция мозгового кровоснабжения (АМК) у больных БА детей на данный момент не исследованы [12]. До настоящего времени ни в международных, ни отечественных протоколах диагностики и лечения БА у детей [3,7] не проводятся коррелятивные связи между гипоксией при приступах апноэ, возникающих на фоне нарушения функции внешнего дыхания, и состоянием МГ и АМК. В связи с высокой активностью головной мозг обладает высокой потребностью в кислороде. В отличие от других органов, головной мозг практически не располагает запасами кислорода, потребляемого им для получения энергии, поэтому для нормального функционирования ЦНС большое значение имеет ее адекватное кровоснабжение [1,4]. АМК

- одно из фундаментальных свойств мозгового кровообращения [8, 9]. Она имеет принципиальное значение для адекватного кровоснабжения головного мозга и характеризуется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость кровотока при изменении перфузионного давления. С появлением современных, высокоинформативных и неинвазивных методов ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, таких как транскраниальная доплерография (ТКД), цветное дуплексное сканирование, открылись новые технические возможности для исследования и объективной оценки гемодинамических показателей мозга, в т.ч. механизмов его ауторегуляции, у больных БА детей.

Цель исследования

Изучить гомеостатический диапазон показателей АМК у больных БА детей по результатам ТКДС, провести их оценку в зависимости от тяжести течения БА и имеющихся литературных данных.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 26 детей в возрасте 10-17 лет, которые находились на стационарном

лечении по поводу БА в аллергологическом отделении 5 городской детской клинической больницы г. Запорожья. Диагноз БА устанавливался согласно «Протоколу діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», утвержденных приказом МЗО Украины от 27.12.2005 г. № 767 [7]. Для исследования отбирались дети, не имевшие в анамнезе органического поражения ЦНС и очаговой патологии головного мозга (по данным анамнеза и неврологического обследования). Всем пациентам проводилось транскраниальное УЗИ магистральных артерий головного мозга с цветовым доплеровским картированием и импульсно-волновой доплерографией на ультразвуковом сканере MyLab 50 (Esaote, Италия) с применением датчика частотой 2 МГц. Исследование проводилось в горизонтальном положении ребенка после 15 мин. отдыха. Определялись показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА). Низкая вариабельность расположения, меньшая глубина и угол инсонации СМА относительно других артерий делают ее, по нашему мнению, наиболее удобной для скрининговых исследований у детей. В исследованных артериях измерялись следующие гемодинамические показатели: пиковая систолическая линейная скорость (ЛСК) кровотока в исходном состоянии, после гиперкапнической (произвольная задержка дыхания на 30-40 сек) и гипоксической нагрузок (спонтанная гипервентиляция в течение 40-60 сек). По общепринятым методикам вычислялись индексы реактивности на гипо- и гиперкапнические нагрузки [5]: коэффициенты реактивности (Kp^+ и Kp^-); индексы периферического сопротивления (пульсаторный индекс Gosling – PI, индекс резистентности Pourcelot - IR); индекс вазомоторной реактивности (ИВМР). Для исключения возможных побочных реакций при проведении проб у детей (головокружение, чувство нехватки воздуха, мелькание «мушек перед глазами» и др.) и, как следствие, информационных искажений доплеровских результатов, оценка гемодинамических показателей на гиперкапническую нагрузку проводилась при локации правой СМА, на гипоксическую нагрузку – лоцировалась левая СМА. Статистическая обработка первичного материала проведена с помощью приклад-

ного пакета программ «Statistika 6.0». Сравнение полученных доплеровских показателей проводилось по клиническим подгруппам детей с БА (контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая формы БА), а также с аналогичными показателями кровотока по литературным данным. Для проверки достоверности отличий рассчитывался критерий Вилкоксона для связанных групп. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Гемодинамические доплеровские показатели при проведении гиперкапнической нагрузки у больных БА детей представлены в табл.1. Средняя ЛСК в правой СМА по результатам ТКДС для всех больных БА составила $100,60 \pm 6,34$, после гиперкапнической нагрузки она увеличилась на $9,78 \% \pm 4,23$ и составила $108,01 \pm 7,72$. Средняя величина возрастания ЛСК в СМА от исходного уровня составила $9,78 \% \pm 4,23$ против возможных 20-25% у здоровых детей [5,8]. По литературным данным [8,13] при проведении гиперкапнической нагрузки ЛСК должна увеличиваться, что физиологически связано с раздражением рецепторов синокаротидной зоны CO_2 , увеличением напряжения P_{CO_2} в артериальной крови, снижением уровня рН и развитием тканевого ацидоза, что в итоге приводит к расширению терминальных артерий и артериол и увеличению скорости кровотока. Однако, незначительное повышение ЛСК (по сравнению с такими же показателями у здоровых детей) по нашим данным не является статистически значимым для всех форм БА ($p > 0,05$). Наши данные совпадают с литературными, которые доказывают, что у лиц с хроническими заболеваниями дыхательной системы характер функционального ответа на пробу с задержкой дыхания и варианты изменений ЛСК (не изменяется или даже отмечается инвертированная – парадоксальная - реакция) напрямую зависят от состояния бронхо - легочной системы. Эти особенности можно объяснить адаптацией сосудистой системы к хронической гипоксии, которая, как правило, сопровождает данные заболевания [4,10].

Таблица 1.
лияние пробы с гиперкапнической нагрузкой на динамику показателей ЛСК в СМА у больных БА детей.

Контингент обследован.	V^o (см/с)	V^+ , гиперкапния, (см/с)	% отклонений V^+ от V^o	Kp^+
Общее кол-во б-ных БА (n=26), в т.ч.	100,60± 6,34	108,01± 7,72	9,78 ± 4,23	1,07± 0,05
	p=0,224640			
Частично-контролир. БА (n=12)	100,27± 10,50	96,95± 13,61	21,71± 3,03	0,96 ± 0,07
	p=0,593712			
Контролир. БА (n=6)	94,70± 14,00	122,56± 8,04	23,18 ± 5,84	1,11± 0,12
	p =0,685831			
Неконтролир. БА (n=8)	101,29± 11,05	102,36± 14,99	28,48 ± 13,84	1,28 ± 0,14
	p=0,090970			

Коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (Kp^+) по нашим данным составил $1,07 \pm 0,05$ с доверительным интервалом

вариаций от 0,97 до 1,17 ($p < 0,05$). Этот же коэффициент у здоровых детей по литературным данным [5] составляет $1,43 \pm 0,04$ с доверитель-

ным интервалом вариаций от 1,35 до 1,51 ($p < 0,05$), т.е. полученный нами фактический Kr^+ значительно ниже литературных данных. Оценка сосудистой реактивности каждого обследованного больного ребенка на основе Kr^+ производилась в соответствии со следующей классификацией типов реакций [5]: положительная реакция характеризуется величинами Kr^+ в диапазоне от 1,1 до 1,4; отрицательная реакция - отсутствие (или малый диапазон) изменений - от 0,9 до 1,1; парадоксальная реакция (инверсия) - противоположные изменения параметров при $Kr^+ < 0,9$; усиленная положительная реакция - при $Kr^+ >$ или $=1,4$. Согласно предложенной шкале оценки, больные БА дети по Kr^+ распределялись следующим образом: 4 чел (16,6 ± 7,76 %) имели усиленную положительную реактивность, что свидетельствует о повышении исходного сосудистого тонуса и данный результат расценивался нами как критерий функционального ангиоспазма; 7 чел (29,2 ± 9,48 %) имели положительную реактивность; 7 чел (29,2 ± 9,48 %) - отрицательную реактивность; 6 чел (25,0 ± 9,03 %) - парадоксальную. Таким образом, только у 29,2% ± 9,48 % от общего количества обследованных детей реактивность на пробу с задержкой дыхания была физиологически нор-

мальной, т.е. положительной, что можно объяснить особенностями клинического течения БА: приступы апноэ создают своеобразный патологический феномен гиперкапнической нагрузки, к которому организм ребенка уже адаптировался.

В табл.2 представлены гемодинамические показатели по результатам проведения пробы с гипервентиляционной нагрузкой. Анализ данных табл. 2 свидетельствует, что до проведения пробы фоновая ЛСК в левой СМА для всех больных БА составила 105,79 ± 5,95, после - 78,35 ± 6,32. Имело место статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ЛСК, которое наблюдалось во всех клинических группах БА. Реализация действия гипокапнической нагрузки, возникающей при проведении теста с гипервентиляцией, осуществляется через метаболический механизм регуляции за счет возникновения тканевого алкалоза, развития вазоконстрикторной реакции преимущественно на артериолярном уровне, что приводит к падению ЛСК в крупных интракраниальных сосудах [5]. В нашем случае фоновая ЛСК в СМА снизилась на 26,06 %, что несколько превышает литературные данные - не более 10 % от исходного уровня [5, 8] и свидетельствует о преобладании вазоконстрикторных реакций у данного контингента детей.

Таблица 2.

Влияние проб с гипервентиляционной нагрузкой на динамику показателей ЛСК в СМА у больных БА детей.

Контингент обследован.	V^o (см/с)	V^+ , гиперкапния, (см/с)	% отклонений V^+ от V^o	Kr^+
Общее кол-во б-ных БА (n=26), в т.ч.	105,79±5,95	78,35 ± 6,32	26,06 ± 4,19	0,28 ± 0,03
	p=0,000102			
Частично-контролир. БА (n=12)	105,90±9,63	82,72±10,34	26,83±4,05	0,23 ±0,06
	p=0,016605			
Контролир. БА (n=6)	93,00±14,42	74,96±13,67	25,02 ±6,70	0,25± 0,07
	p=0,138012			
Неконтролир. БА (n=8)	116,14±9,13	75,54±12,05	36,66 ± 6,77	0,37 ± 0,07
	p=0,017961			

Нами изучены так же индексы периферического сопротивления, к которым относят пульсативный индекс Gosling (PI) и резистивный индекс Pourcelot (IR) – это безразмерные величины, которые зависят от состояния как церебральной гемодинамики, так и от тонуса пиллярно-капиллярной сети и не зависят от угла инсонации, что практически исключает влияние врача-исследователя на полученный результат. Данные табл.3 свидетельствуют, что при реализации действия гипероксической нагрузки наряду с падением ЛСК (за счет развития вазоконстрикторной реакции) отмечается возрастание периферического сопротивления, а именно: ин-

декс PI (индекс Gosling) увеличился с 0,90±0,03 до 1,35±0,09; индекс IR (индекс Pourcelot) – с 0,58±0,01 до 0,67±0,02. Увеличение в обоих случаях является значимым (соответственно $p=0,0001$ и $p=0,002$). Физиологически ожидаемым нормальным ответом на гиперкапническую (задержка дыхания) пробу является вазодилаторная реакция сосудов со снижением индексов периферического сопротивления. По нашим данным снижение отмечено: для PI с 0,91± 0,03 до 0,85 ± 0,04, для IR - с 0,57 ± 0,01 до 0,55 ± 0,02, но полученные изменения индексов периферического сопротивления статистически недостоверны (соответственно $p=0,19$ и $p=0,20$).

Таблица 3.

Динамика изменений показателей периферического сопротивления при гипо- и гипервентиляционных пробах у больных БА детей.

PI	IR	PI	IR
До гиперкапнической пробы		До гипервентиляционной пробы	
0,91±0,03	0,57±0,01	0,90±0,03	0,58±0,01
После гиперкапнической пробы		После гипервентиляции пробы	
0,85±0,04	0,55±0,02	1,35±0,09	0,67±0,02
p=0,19	p=0,20	p=0,0001	p=0,002

Гиперкапническая проба традиционно считается «золотым стандартом» для оценки ауторегуляции мозговой гемодинамики [9,12], однако, все выше перечисленные гемодинамические особенности ставят под сомнение информативность применения ее у пациентов, пребывающих в состоянии хронической гипоксии, в частности у детей с БА.

В качестве интегрального и высокоинформативного показателя компенсаторных и адаптационных возможностей системы МК в настоящее время предлагают использовать индекс вазомоторной реактивности (ИВМР), который свидетельствует о способности сосудов головного мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования [5]. Средний показатель ИВМР у детей, страдающих БА, составил $28,14 \pm 8,95$, что значительно ниже литературных данных [5, 8]. ИВМР был снижен у пациентов всех клинических подгрупп БА, что свидетельствует о сужении гомеостатического диапазона церебральной ауторегуляции.

Выводы

1. Ввиду простоты применения и высокой информативности возможно рекомендовать локацию средне мозговой артерии для проведения скрининговых исследований показателей ауторегуляции мозговой гемодинамики у детей с БА.

2. При проведении функциональных нагрузочных тестов, в первую очередь на гиперкапническую нагрузку, было выявлено снижение вазодилаторного резерва у всех больных БА детей, что может служить одним из ранних признаков латентного функционального ангиоспазма и являться фактором кардиоваскулярного риска.

3. Учитывая, что только у $29,2\% \pm 9,48\%$ от общего количества обследованных детей реактивность на пробу с задержкой дыхания была физиологически нормальной, т.е. положительной, информативность применения гиперкапнической пробы для оценки ауторегуляции мозговой гемодинамики у больных БА детей нуждается в дальнейшем обосновании.

4. Сужение гомеостатического диапазона (снижение ИВМР до 50%) свидетельствует о значимом снижении реактивности интракраниальных артерий и является прогностически неблагоприятным признаком ишемически-гипоксического поражения мозга и его сосудистой системы.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение состояния церебральной гемодинамики у детей, страдающих БА, является актуальным неизученным научным направлением в исследовании патогенеза БА. Мы считаем наше сообщение пилотным, нуждающимся в дальнейшем научном развитии.

Литература

1. Абдуллаев Р.Я. Допплерографія судин головного мозку: методологічні аспекти і нормальна анатомія / Р.Я.Абдуллаєв, Л.А.Сисун // Український радіологічний журнал. – 2010. – № 1. – С.48-53.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с.
3. Геппе Н.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и ее реализация / Н.А. Геппе, С.Ю. Каганов // Пульмонология. – 2002. – №1. – С.38-42.
4. Кунцевская И.В. Коррекция нарушений церебральной гемодинамики у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / И.В.Кунцевская // Международный неврологический журнал. – 2013. –№2(56). – С.33-37.
5. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк. – М. : Реальное время. – 324 с.
6. Мизерницкий Ю.А. Современные аспекты бронхиальной астмы у детей / Ю.А.Мизерницкий. – М. : Б.И., 2010. – 44 с.
7. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей: наказ МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767.
8. Росин Ю.А. Допплерографія судин головного мозку у дітей / Росин Ю.А. – [2-е изд., доп.]. – СПб. : МАПО, 2006. – 116 с.
9. Федин А.И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А.И.Федин, М.Р.Кузнецов, Н.Ф.Берестень, Е.А.Холопова // Неврология и психиатрия. – 2011. – №1. – С.68-73.
10. Ellwood P. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase three rationale and methods / P. Ellwood, M. Asher, R. Beasley [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – V. 9. – P. 10-16.
11. Hansen J.M. Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers / J.M Hansen, J.Sitarz, S.Irk, A.M.Rahmann // Cephalalgia : an international journal of headache. – 2006. – V.26. – P. 992-1003.
12. Wong L.J. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain // L.J. Wong , J.C. Kupferman, I. Prohovnik [et al.] // Stroke. – 2011. – №42. – P.1834-1838.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ АУТОРЕГУЛЯЦІЇ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ

Акулова Е.Ю.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, мозкова гемодинаміка, ауторегуляція, функціональні навантажувальні тести, доплерографія.

З метою вивчення гомеостатичного діапазону показників ауторегуляції мозкового кровотоку у 26 хворих БА дітей проведено транскраніальне УЗД з кольоровим доплерівським картуванням і імпульсновольтновою доплерографією. Зроблено розрахунок і аналіз лінійної швидкості кровотоку в середньомозковій артерії, коефіцієнтів реактивності, індексів периферичного опору, індексу вазомоторної реактивності (ИВМР) до і після гіперкапнічного та гіпокапнічного навантаження. Виявлено значне зниження ИВМР, а також зниження вазодилаторного резерву у хворих БА дітей, що може служити одним з ранніх ознак кардиоваскулярного ризику. Гіперкапнічна проба у даного контингенту дітей мало інформативна, тому що тільки у $29,2\% \pm 9,48\%$ від загальної кількості обстежених дітей реактивність на пробу була позитивною, доцільність застосування цієї проби у цього контингенту хворих дітей потребує подальшого обґрунтування.

Summary

PECULIARITIES IN AUTOREGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Akulova E.Y.

Keywords: asthma, children, cerebral hemodynamics, autoregulation, functional stress tests, Doppler.

Unfavorable dynamics of the disease, severity, mortality in bronchial asthma (BA) are responsible for an ever-increasing scientific attention to the little known pathogenetic aspects of the problem, which include the characteristics of cerebral hemodynamics and autoregulation of cerebral blood flow (ACBF). However, ACBF features of childrens with asthma, the clinical course of the disease is characterized by episodes of apnoe and emerging against the background of impaired lung function, has not yet been studied.

Objectives. The research was aimed to study the homeostatic range of ACBF indicators in children with asthma based on the results of transcranial Dopplerscanning, to analyze and to evaluate the results, depending on the severity of asthma and the available data in the literature.

Materials and methods. 26 patients with BA were subjected to transcranial ultrasound scanning of main intracranial arteries with color Doppler mapping and pulsed wave dopplerography by ultrasound scanner MyLab 50 (Esaote, Italy) and transducer of 2 MHz. We calculated and analyzed blood flow velocity, reactivity coefficients, peripheral resistance index, the index of vasomotor reactivity (IVMR) before and after hypercapnic and hypocapnic loads.

The results of the study. The average the linear velocity of blood flow (V max) in the right middle cerebral artery (MCA) as a result of TCDS for all patients with asthma was $100,60 \pm 6,34$, after hypercapnic load it increased by $9,78\% \pm 4,23$ and was $108,01 \pm 7,72$, however, there was no statistically significant increase in this index as a whole for all forms of asthma, and for different subgroups of asthma (partly monitored, controlled, uncontrolled form). The coefficient of reactivity to hypercapnic loading was $1,07 \pm 0,05$. Only from 29, $2\% \pm 9$, 48% of the total number of children examined reactivity to test with breath was physiologically normal.

Prior to the hyperventilation test V max background in the left MCA for all patients with asthma was $105,79 \pm 5,95$, after - $78,35 \pm 6,32$, a decrease of 26.06%. There was a statistically significant reduction in the V max for all clinical groups BA. In implementing the actions hypocapnic load index PI (index Gosling) increased from $0,90 \pm 0,03$ to $1,35 \pm 0,09$; index IR (index Pourcelot) - with $0,58 \pm 0,01$ to $0,67 \pm 0,02$. When hypercapnia trial was a statistically non-significant decrease in peripheral resistance index: the average index of vasomotor reactivity (IVMR) was $28,14 \pm 8,95$. IVMR was reduced in patients of all clinical subgroups of asthma.

Conclusions. 1. The location of arteriae mesencephalicae due to its high information value may be recommended for screening the autoregulation of cerebral activity in children. 2. Functional stress test and first of all hypercapnic load have allowed us to detect a decrease in vasodilator reserve in all children with asthma, that may be one of the earliest signs of latent functional vasoconstriction and considered as a factor for cardiovascular risk. 3. Information value of hypercapnic load test used for assessing the autoregulation of cerebral hemodynamics in children with asthma requires more detailed study. 4. The narrowing of the homeostatic range indicates significant reduction in reactivity of intracranial arteries and is an unfavorable prognostic sign of hypoxic - ischemic brain damage and cardiovascular system.