

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М.Т.Луценко, Е.В.Надточий

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

Гипоксия тяжело отражается на тканевом метаболизме многих органов. Целью исследования являлось изучение влияния дыхательной гипоксии на изменение метаболизма в стенке бронхов у больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 73 больных БА, в том числе 25 пациентов с легким персистирующим течением заболевания, 23 – с астмой средней степени тяжести, 25 – с тяжелой формой БА. Вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. В периферической крови определяли кислотно-щелочное состояние и газы крови, уровень оксигемоглобина, содержание карбоангидразы, 2,3-ДФГ и АТФ, гистамина и серотонина. Содержание в слизистой бронхов перекисей жирных кислот, гистамина и гликозаминогликанов выявляли гистохимическими методами. Установлено, что у больных БА в результате формирования бронхообструктивного синдрома и нарушения бронхиальной проходимости снижается насыщение кислородом венозной крови. При устоявшейся гипоксемии в периферической крови нарушается кислотно-щелочной баланс, а в эритроцитах периферической крови снижается оксигенация гемоглобина. Это формирует нарушение тканевого метаболизма, так как к клеткам тканей доставляется кровь с низким содержанием кислорода. Изменяется строение слизистой оболочки бронхов. В эпителиальных клетках гистохимическими методами выявлено увеличенное количество гистамина и перекисей жирных кислот, что приводит к деструкции клеток. Этот процесс поддерживает тяжелое течение БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипоксия.

SUMMARY

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF HYPOXIA FORMATION IN BRONCHIAL ASTHMA

M.T.Lutsenko, E.V.Nadtochiy

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Hypoxia influences badly the tissue metabolism of many organs. The aim of the research was to study the influence of respiratory hypoxia on the changes of metabolism in the wall of bronchi in patients with bronchial asthma (BA). 73 BA patients including 25 patients with mild persistent course of the disease, 23 with moderate asthma, 25 with severe BA, were examined.

Ventilation pulmonary function was assessed by the data obtained from the curve «flow-volume» of the forced expiration. In the peripheral blood acid-alkalotic state of blood gases, the level of oxyhemoglobin, the content of carbonic anhydrase, 2,3-diphosphoglycerate and ATF, histamine and serotonin were determined. The concentration in bronchi mucosa of fatty acids peroxides, histamine and glycosaminoglycans was identified with histochemical methods. It was found out that in BA patients as a result of the formation of bronchoobstructive syndrome and the disturbance of bronchial conductance the oxygen saturation of the venous blood decreases. When there is stable hypoxemia in the peripheral blood, acid-base balance is damaged, and in peripheral blood erythrocytes there is the decrease of hemoglobin oxygenation. This forms the disorder of tissue metabolism as to the tissue cells the blood is delivered with the low concentration of oxygen. The composition of bronchi mucosa changes. In epithelial cells by histochemical methods the increased number of histamine and fatty acids peroxides was revealed, which leads to the destruction of cells. This process maintains a severe course of asthma.

Key words: bronchial asthma, hypoxia.

Патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении утилизации кислорода, формируется при гипоксическом состоянии. При нарушении тканевого дыхания вовлекаются ферменты энергетического цикла, такие как сукцинатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, АТФ-аза и другие. Именно к митохондриям направлен основной поток кислорода из внеклеточной среды [5, 6, 7]. Поэтому гипоксия, возникающая по разным причинам в организме [12], тяжело отражается на тканевом метаболизме многих тканевых систем. В наших исследованиях основной мишенью влияния гипоксии на тканевой обмен были выбраны воздухоносные пути дыхательной системы при бронхиальной астме (БА), так как от тканевого метаболизма во многом зависит степень формирования недостаточности выполнения воздухопроводящей функции бронхами при развитии обструктивного синдрома и, в первую очередь, нормальной работы мукоцилиарной системы [8, 9, 10, 16].

Целью исследования является изучение влияния дыхательной гипоксии на изменение метаболизма в стенке бронхов, ее роли в формировании бронхиальной обструкции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 73 больных БА, в том числе 25 пациентов с легким персистирующим течением астмы, 23

– с БА средней степени тяжести, 25 – с тяжелой формой заболевания. Диагноз и степень тяжести заболевания были выставлены в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами (GINA). Обследование пациентов проводили в условиях пульмонологического отделения клиники ДНЦ ФПД в период обострения заболевания, при снижении интенсивности клинических симптомов и достижении частичного фармакотерапевтического контроля астмы [13, 15]. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения. Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных и эндоскопических исследований, тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, а также полное согласие больного и осознание цели обследования. Все пациенты подписывали протокол информированного согласия. В контрольную группу были включены 19 практически здоровых добровольцев. При отборе лиц для контрольной группы пользовались следующими критериями: отсутствие жалоб со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем, отсутствие легочных заболеваний в анамнезе, отсутствие физикальных данных, подтверждающих легочную или сердечно-сосудистую патологию, нормальные показатели спирографии, отсутствие изменений в легких по данным крупнокадровой флюорографии грудной клетки.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Ultrascreen (Erich Jaeger, Германия). Вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Использовались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем формированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости на уровне 25, 50, и 75% выдыхаемой ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Все параметры выражались в процентном отношении к должным величинам.

Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева проводили при помощи бронхоскопии, которая выполнялась под местной анестезией. Забор биопсийного материала со слизистой оболочки среднедолевого бронха и сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого осуществлялся через инструментальный канал бронхоскопа [2, 14]. Биопсийный материал изучался как на полутонких срезах (фиксация глутаральдегидом с последующей заливкой), так и после фиксации в спирт-формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы исследовали после окраски гематоксилином Бёмера-эозином, по Ван Гизону, Ван Дуйну. Определение кислотно-щелочного состояния и газов крови осуществляли на портативном анализаторе IRMA TruPoint (США). Содержание карбоангидразы в мембранах эритроцитов определяли по Курату [3]. Содержание 2,3-дифосфоглицерата (ДФГ) и АТФ определяли по прописи И.С.Лугановой, М.Н.Блинова [4]. Перекиси жирных кислот в слизистой бронхов выявляли гистохимическим методом по Винклеру-

Шульце [3]. Содержание в слизистой бронхов гистамина устанавливали гистохимическим методом по Шампи [3]. Изучение содержания в периферической крови серотонина и гистамина проводилось по методу Л.Я.Прошиной [17]. Наличие в соединительной ткани слизистой бронхов гликозаминогликанов (ГАГ) выявляли гистохимическим методом по Стивдену [3]. Уровень оксигемоглобина оценивали по прописи Эвелина и Мэллой [1].

Результаты исследования

Снабжение тканей организма кислородом прежде всего зависит от состояния проходимости воздухоносных путей легких и своевременного газообмена на уровне аэрогематического барьера респираторного отдела. С этой целью у больных с БА в первую очередь изучают показатели внешнего дыхания, отражающие состояние проходимости различных уровней бронхиального дерева и, прежде всего, мелких бронхов.

В ходе проведенных исследований было установлено, что у большей части поступивших в стационар пациентов (35%) выявляются нарушения бронхиальной проходимости. По сравнению с контролем (здоровые лица) в группах больных тяжелой и среднетяжелой БА регистрируется достоверное снижение ОФВ₁ и показателей бронхиальной проходимости на всех уровнях, особенно дистальных отделов бронхов. Достоверно снижены ЖЕЛ и ФЖЕЛ (табл. 1).

Выявленные нарушения показателей вентиляционной функции дыхания наиболее выражены у пациентов с тяжелой БА. У больных тяжелой астмой установлена отрицательная корреляционная зависимость между ОФВ₁ и парциальным напряжением кислорода в периферической крови ($r=0,52$; $p<0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что при прогрессировании заболевания степень обструкции усиливается, что в свою очередь отражается на газообмене (табл. 2).

Одновременно с нарастанием степени тяжести заболевания и снижением проходимости нижних отделов бронхиального дерева, в периферической крови наблюдаются изменения парциального давления кислорода (pO_2). Так, если у здоровых лиц pO_2 составляло от 93 до 100 мм рт. ст., то у лиц с БА средней тяжести эти показатели были уже на уровне $66,9 \pm 1,5$ мм рт. ст., а при тяжелой астме – $56,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. (табл. 2). На этом фоне в периферической крови больных БА наблюдается снижение гемоглобина до $13,5 \pm 1,4$ г/100 мл, а насыщение его кислородом до $96,0 \pm 3,1$ г/100 мл, (здоровые лица – $115,0 \pm 0,15$ г/100 мл).

Снижение в периферической крови оксигемоглобина связано с нарушением механизма оксигенации деоксигемоглобина в эритроцитах периферической крови, которое в основном зависит от содержания АТФ и 2,3-ДФГ. Если в норме содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах составляет $4,9-5,2$ мкмоль/мл, а АТФ – $0,8-0,9$ мкмоль/мл, то по мере нарастания тяжести БА количество АТФ в эритроцитах снижалось до $0,4 \pm 0,009$ мкмоль/мл, а содержание 2,3-ДФГ увеличивалось до $6,9$ мкмоль/мл. При таком содержании 2,3-ДФГ оксигенация гемоглобина резко нарушалась (табл. 3).

Таблица 1

Показатели вентиляционной функции легких у больных БА при поступлении в клинику (M±m)

Показатели	Здоровые (n=19)	Степень тяжести			p ₁	p ₂	p ₃
		1 группа	2 группа	3 группа			
		легкая	средняя	тяжелая			
ОФВ ₁ , % долж.	94,20±0,25	89,90±3,7 p>0,05	62,73±4,10 p<0,001	42,89±3,10 p<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
ФЖЕЛ, % долж.	108,60±1,50	94,30±2,8 p>0,05	87,77±4,20 p<0,001	71,00±2,89 p<0,001	<0,05	<0,01	<0,01
ЖЕЛ, % долж.	112,30±1,52	96,50±3,0 p>0,05	88,00±3,58 p<0,001	77,42±3,40 p<0,001	<0,05	<0,01	<0,01
МОС ₂₅ , % долж.	92,06±4,44	70,55±2,5 p>0,05	39,90±5,73 p<0,01	14,89±2,18 p<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
МОС ₅₀ , % долж.	85,61±0,56	60,70±4,2 p>0,05	29,00±4,42 p<0,001	14,42±2,00 p<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
МОС ₇₅ , % долж.	83,72±0,61	58,45±3,1 p<0,05	32,71±4,81 p<0,001	12,94±1,94 p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИВТ, %	97,20±0,25	87,20±2,6 p>0,05	74,00±32,54 p<0,01	51,57±2,42 p<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p – достоверность различий средних значений показателей по отношению к здоровым лицам; p₁ – достоверность различий средних значений показателей между группами больных с легким течением БА и астмой средней степени тяжести; p₂ – между группами больных с легким течением БА и тяжелой формой астмы; p₃ – между группами больных БА средней степени тяжести и тяжелой формой астмы.

Таблица 2

Показатели кислотно-щелочного равновесия в венозной крови больных БА (M±m)

Группы	Показатели					
	pH	pCO ₂ мм рт. ст.	pO ₂ мм рт. ст.	BE (basis excess), ммоль/л	AB (HCO ₃ ^{-act}), ммоль/л	SB, ммоль/л
Здоровые лица	7,4±0,01	43,2±0,9	95,5±1,0	-0,98±0,6	28,5±1,9	26,1±1,7
БА легкого течения	7,38±0,08 p>0,05	40,7±0,9 p<0,01	76,09±1,95 p<0,01	-0,95±0,3 p<0,01	27,0±1,4 p<0,05	25,0±1,3 p<0,05
БА средней тяжести	7,35±0,06 p<0,05	38,7±1,6 p<0,01	66,9±1,5 p<0,001	-2,0±0,02 p<0,001	24,8±1,7 p<0,01	27,0±1,8 p<0,05
БА тяжелого течения	7,25±0,05 p<0,01	37,0±1,38 p<0,001	56,3±2,1 p<0,001	-2,8±0,08 p<0,001	23,5±1,9 p<0,001	22,6±1,4 p<0,01

Таблица 3

Содержание 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах периферической крови у больных БА различной степени тяжести (M±m)

Показатели, мкмоль/мл	Здоровые лица	Легкая форма БА	БА средней тяжести	Тяжелая форма БА
2,3-ДФГ	4,9±0,12	5,50±0,2	6,10±0,08	6,9±0,12
АТФ	1,1±0,05	0,6±0,04	0,52±0,03	0,42±0,02

Нарушение оксигенации гемоглобина приводит к формированию ацидотического состояния, которое связано с накоплением в артериальной крови кислых продуктов метаболизма и снижением щелочных резервов. Происходит снижение буферных оснований, а также газов крови, что приводит к формированию компенсированного метаболического ацидоза. На фоне нарастающего сопротивления проходимости воздухоносных путей и увеличивающейся частоте дыхания в крови у больных БА отмечается увеличение оснований (BE) по сравнению с нормой при одновременном снижении pCO₂. Если у здоровых лиц pCO₂ определяется в пределах 43,2±2,9 мм рт. ст., а BE в пределах 0,98±0,2 ммоль/л, то у больных БА средней

тяжести эти показатели следующие: BE увеличивается до 1,5±0,02 ммоль/л, а pCO₂ снижается до 38,7±1,6 мм рт. ст. Это свидетельствует о формировании компенсаторного дыхательного ацидоза. Одновременно на фоне увеличивающегося количества кислых продуктов в крови отмечается снижение AB (истинных HCO₃^{-act}) до 24,8±1,7 ммоль/л (контроль – 28,5±1,9 ммоль/л) и стандартных HCO₃^{-std} бикарбонатов до 22,6±1,4 мкмоль/л (контроль – 26,1±1,7 мкмоль/л). Отмечался и сдвиг pH в кислую сторону до 7,35±0,06 (контроль – 7,4±0,07), что указывает на появление признаков декомпенсированного ацидоза. Таким образом, при тяжелом течении БА в крови пациентов отмечается состояния выраженного дыхательного ацидоза (табл.

2). Функциональное состояние дистальных отделов бронхиальных путей зависит от характера энергетических и оксигенирующих процессов гемоглобина в эритроцитах периферической крови, а также от происходящих одновременно в слизистой оболочке бронхов метаболических тканевых реакций.

Под влиянием нейрогормональных факторов аллергического воспаления в тканях бронхов происходит накопление гистамина и серотонина. При средней степени тяжести БА в периферической крови уровень серотонина достигает $0,12 \pm 0,002$ мкмоль/л (контроль – $0,085 \pm 0,001$ мкмоль/л), а по мере дальнейшего ухудшения клинического течения БА, то есть при тяжелой степени тяжести заболевания, содержание серотонина в периферической крови нарастает до $0,175 \pm 0,003$ мкмоль/л. При этом также отмечается и нарастание в периферической крови содержания гистамина: при средней степени тяжести его количество составляет $0,135 \pm 0,003$ мкмоль/л, а при тяжелой степени увеличивается до $0,35 \pm 0,002$ мкмоль/л (контроль – $0,008 \pm 0,0009$ мкмоль/л).

В такой ситуации при морфологическом исследовании биоптатов мы наблюдали накопление в толще эпителиального слоя слизистой оболочки большого количества тучных клеток, которые являются источником выделения во внешнюю среду (слизистую оболочку бронхов) биологически активных веществ – серотонина и гистамина (рис. 1). Продукты выработки тучных клеток интенсивно проникают в толщу эпителиального слоя слизистой бронхов и отчетливо являются гистохимическими реакциями (рис. 2).

Появление в слизистой оболочке дистальных отделов бронхиального дерева биологически активных веществ оказывают деструктивное влияние на мембраны клеток эпителия и формирует образование большого количества перекисей жирных кислот (рис. 3), которые оказывают влияние не только на эпителиальные клетки (рис. 4), под воздействием чего они разрушаются, но и проникают в гладкие мышечные клетки слизистой оболочки.

При недостаточно проявляющейся ферментативной антиоксидантной активности мышечные элементы реагируют на это явление спазмом, создавая в достаточно выраженной форме обструкцию мелких бронхов: просвет бронхов суживается более чем на 50%. В слизистой оболочке мелких бронхов происходят и другие ферментативно негативные процессы, поддерживающие нарушение их функционального состояния.

Гомеостаз тканевого метаболизма поддерживается в слизистой оболочке бронхов активностью карбоангидразы, содержащейся в мембранах эритроцитов, которая является наиболее активным ферментом, участвующим в транспорте CO_2 . Величина активности карбоангидразы служит диагностическим тестом в оценке тканевого метаболизма, поскольку углекислый газ, образующийся в процессе тканевого дыхания в тканевых капиллярах, под действием карбоангидразы эритроцитов переходит в $\text{H}^+ + \text{HCO}_2^-$. Ионы H^+ связываются гемоглобином, а ионы HCO_2^- в виде бикарбоната переносятся с кровью в легкие. В капиллярах под

действием карбоангидразы углекислый газ высвобождается из H_2CO_3 и затем удаляется из организма. Снижение активности карбоангидразы в тканевых эритроцитах приводит к развитию алкалоза. У больных БА активность карбоангидразы может резко измениться. На срезах слизистой мы определяли активность карбоангидразы в мембранах эритроцитов у больных с различной степенью тяжести БА (рис. 5). Отмечается, что при средней степени течения БА в толще слизистой содержится до $5,0 \pm 0,2\%$ эритроцитов на единицу площади (фотоснимок 7×5 см). У больных тяжелой БА картина присутствия эритроцитов, активных карбоангидразой, ухудшается. На условную единицу площади приходится не более $3,0 \pm 0,09$ эритроцитов, активных карбоангидразой (контроль – $9,0 \pm 0,2\%$). Следовательно, токсичное действие перекисей подавляет активность карбоангидразы в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме БА и формирует алкалозную метаболическую среду.

По мере хронизации аллергического воспаления неблагоприятные метаболические процессы затрагивают морфофункциональное состояние слизистой оболочки бронхов. Эпителий слизистой оболочки по сравнению с таковой у здоровых лиц начинает проявлять признаки дезинтеграции, принимая вместо однослойного столбчатого мерцательного строения – многослойный (рис. 6 а), что в конечном итоге формирует состояние метаплазии (рис. 6 б). Соединительная ткань слизистой на первых этапах аллергического воспаления отекает (рис. 7), увеличивается число бокаловидных клеток заполненных секретом (рис. 8). В слизистой оболочке появляются выраженные прослойки соединительной ткани, тесно прилегающие к базальному слою слизистой (рис. 9).

Складывающаяся морфологическая перестройка в слизистой оболочке воздухоносных путей (отечность, гиперсекреция бокаловидных клеток и нарастание количества сократительных элементов) приводят к формированию сопротивления воздушному потоку в бронхиальных путях, что выражается в проявлении недостаточности газообмена в легких. По сравнению со здоровыми лицами на начальных этапах БА средней тяжести ОФВ_1 снижается на $36,0 \pm 2,9\%$, МОС_{25} – на $56,7 \pm 1,8\%$, МОС_{50} – на $65,4 \pm 3,5\%$ и МОС_{75} – на $61,0 \pm 2,9\%$. Безусловно, что на фоне обострения БА средней тяжести должны появляться признаки нарушения оксигенации как венозной, так и артериальной крови, что и подтверждается нашими исследованиями. Подсчитывая на стандартную площадь (10×6 см) компьютерного изображения рисунка процентное содержание волокнистых структур и гладкомышечных элементов с одновременным учетом толщины базальной мембраны, мы смогли по морфологическим признакам отличить состояние межтканевых взаимоотношений, формирующихся при различных стадиях течения БА. Так, при тяжелом течении БА толщина базальной мембраны слизистой достигала $7,4 \pm 0,08$ мкм, в то время как при средней тяжести заболевания она была в пределах $5,2 \pm 0,09$ мкм (табл. 4).

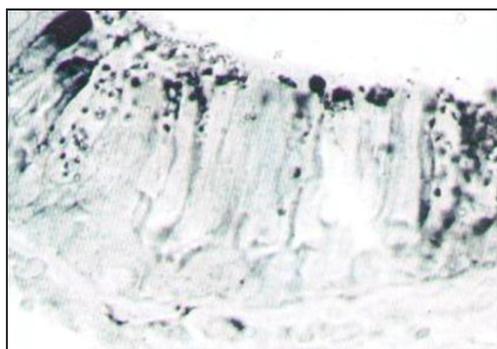


Рис. 1.

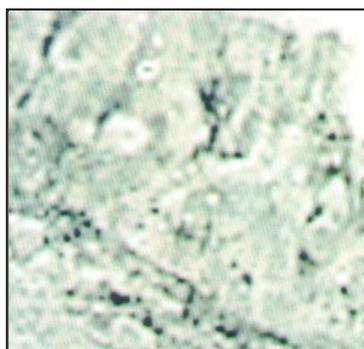
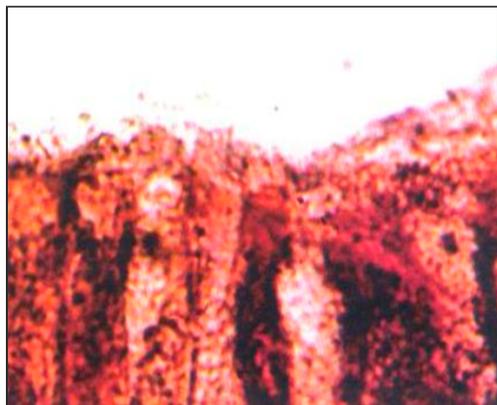


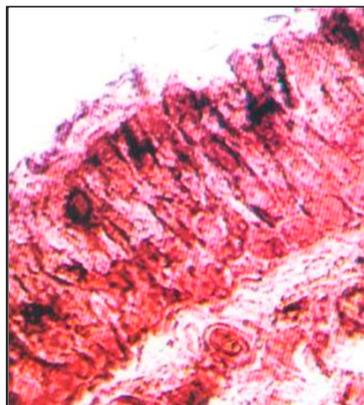
Рис. 2.

Рис. 1. Слизистая оболочка бронха. БА, тяжелое течение. В эпителиальных клетках накопление продуктов реакции на гистамин. Реакция по Шампи. Увеличение: 10×100.

Рис. 2. Слизистая оболочка бронха здорового человека. Имеются единичные зерна реакции на гистамин. Реакция по Шампи. Увеличение: 10×100.



а

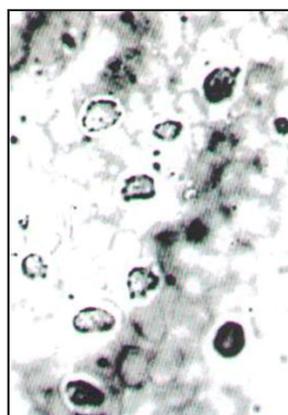


б

Рис. 3. БА тяжелой (а) и легкой (б) степени тяжести. В эпителиальных клетках бронхов у большой тяжелой астмой отмечается интенсивная реакция на перекиси жирных кислот по сравнению с эпителием большого легкого формы БА. Реакция по Винклеру-Шульце. Увеличение: 10×100.



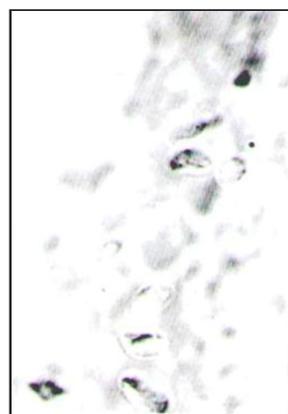
Рис. 4. Слизистая оболочка бронха. Тяжелая стадия течения БА. На некоторых эпителиальных клетках слизистой отмечается разрушение клеточной оболочки и появление пузырьковообразных образований, исходящих из клеточной мембраны. Электронная микроскопия. Увеличение: ×12000.



а

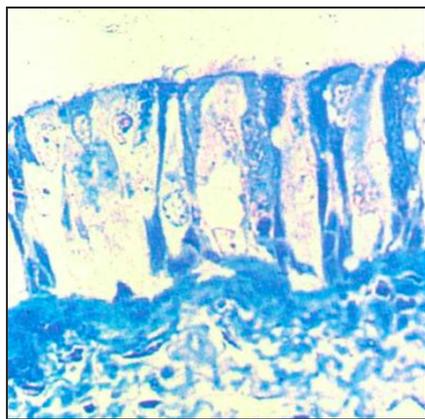


б

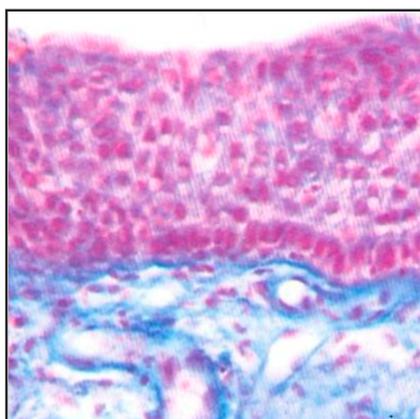


в

Рис. 5. Слизистая оболочка бронха при БА легкой степени тяжести (а), средней тяжести (б) и тяжелой форме течения (в). Карбоангидраза в мембранах эритроцитов. Интенсивность реакции на карбоангидразу резко снижена. Реакция по Курату. Увеличение: 15×40.



а



б

Рис. 6. Слизистая оболочка бронха у лиц с подозрением на легкую тяжесть течения БА (а) и БА среднетяжелой формы (б).

а – однослойный столбчатый мерцательный эпителий. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 10×100;

б – многослойный эпителий. Окраска по Сиддмену. Увеличение: 15×40.

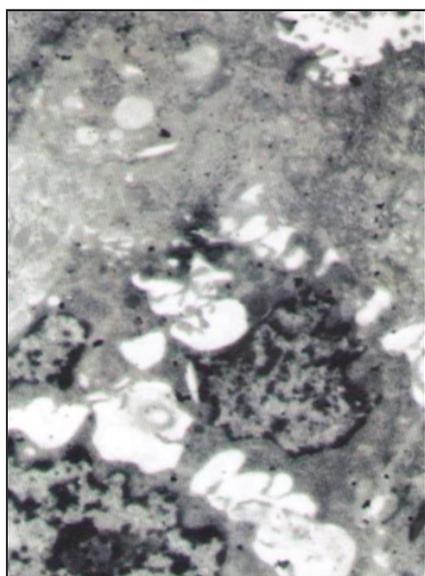


Рис. 7. Слизистая оболочка бронха. БА средней степени тяжести. Слизистая оболочка отечная. Электронная микроскопия. Увеличение: ×7000.

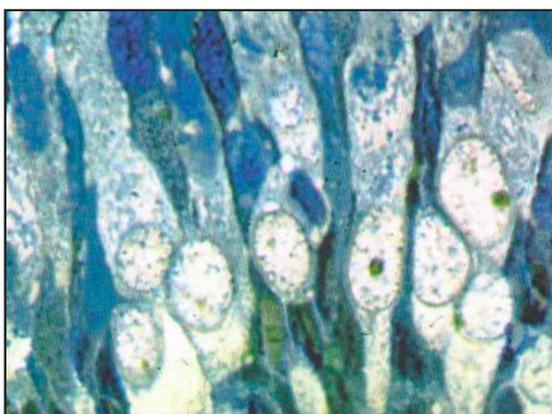


Рис. 8. Слизистая оболочка бронха. БА средней тяжести. В толще слизистой большое количество бокаловидных клеток, наполненных слизью. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 10×40.

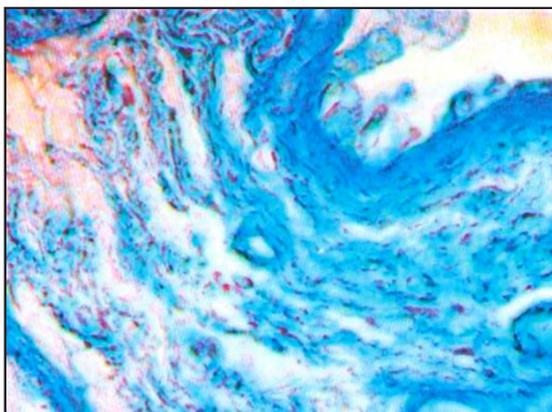


Рис. 10. Слизистая оболочка бронха Тяжелая БА. В слизистой резко увеличено содержание пучков соединительной ткани, склеенных гликозаминогликанами. Окраска по Сиддмену на выявление ГАГ. Увеличение: 15×40.

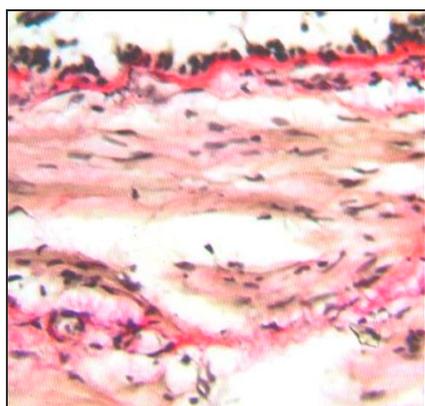


Рис. 9. Слизистая оболочка бронха при тяжелой степени тяжести БА. Разрастание пучков соединительной ткани в собственном слое слизистой оболочки. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 10×40.

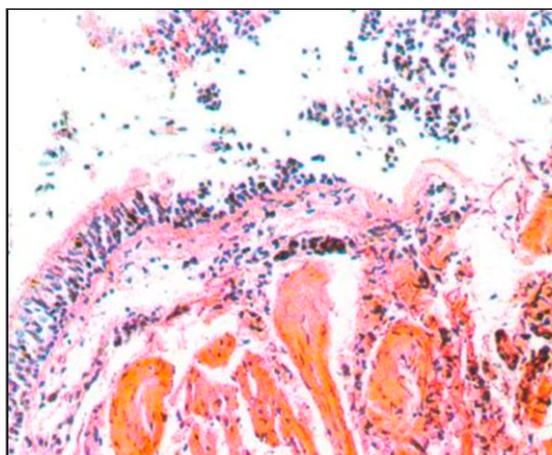


Рис. 11. Слизистая оболочка бронха. Тяжелая форма БА. Эпителий разрушен. Базальная мембрана утолщена. Резко разрастаются гладкие мышечные элементы. Их отдельные пучки достигают базального слоя слизистой. Окраска гематоксилином Бёмера-эозином. Увеличение: 10×40.

Таблица 4

Динамика изменений структурных компонентов в слизистой оболочке бронхов при БА (M±m)

Структурные компоненты слизистой	Контроль (здоровые)	БА легкой степени	БА средней степени	Тяжелая БА	p	p ₁	p ₂	p ₃
	1	2	3	4				
Базальная мембрана, мкм	3,80±0,07	4,50±0,09	5,20±0,09	7,40±0,08	>0,05	<0,01	<0,001	<0,05
Участок коллагеновых волокон *	15,00±0,95	18,55±1,10	26,00±2,10	34,90±1,20	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05
Участок мышечных элементов *	7,80±0,08	9,80±0,80	36,60±3,10	47,50±1,90	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: * – в % на стандартную площадь компьютерного изображения (10×7 см); p – достоверность различий средних значений показателей между 1 и 2 группами; p₁ – между 1 и 3 группами; p₂ – между 1 и 4 группами; p₃ – различия между 3 и 4 группами.

Значительно возросла площадь, занимаемая волокнистыми структурами. При тяжелом течении заболевания она составила 34,9±1,2% стандартной площади, а на мышечные элементы приходилось 47,5±1,9%. В то время как при средней тяжести заболевания эти показатели определялись, соответственно, как 26,0±2,1% и 36,6±3,1%. У здоровых лиц в слизистой оболочке мышечные элементы занимают не более 20% стандартного участка. По мере нарастания длительности заболевания и перехода БА от средней степени тяжести к тяжелому течению структурные изменения в слизистой оболочке заметно нарастают в сторону увеличения доли тканевых элементов, определяющих сопротивление проходимости воздуха. Весь период перехода от среднетяжелой формы течения БА к выраженной тяжелой форме БА в слизистой оболочке бронхов изменяется характер тканевой архитектуры.

Обсуждение результатов исследования

Система крови играет одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза и формирования адекватных компенсаторно-приспособительных реакций организма при экстремальных воздействиях. Очень плохо освещены вопросы, связанные с оценкой причин, приводящих к развитию начальных стадий гипоксии и регуляции их в процессе дальнейшего развития.

Гипоксия может развиваться вследствие препятствия поступления кислорода с вдыхаемой газовой смесью, а также с более глубокими нарушениями, обеспечивающими генерацию кислорода, поступающего в периферическую кровь (гемическая гипоксия). Только при нормальном сочетании этих двух факторов успешно может реализоваться тканевая гипоксия. Признаки нарушения наиболее значимых энергозависимых процессов в клетке проявляются в снижении содержания АТФ [7]. Содержание АТФ в клетках при развитии гипоксии рассматриваются как лимитирующий фактор энергетического благополучия. Установлено, что изменения динамики окислительно-восстановительных реакций при дефиците кислорода и недостаточности компенсаторных энергетических процессов приводили

к значительному накоплению в цитоплазме протонов водорода, лактата, ионов аммония и других недоокисленных продуктов обмена, поддерживали высокую гипоксемию в периферической крови, то есть тканевые структуры находились на фоне выраженного тканевого ацидоза (табл. 3).

Слизистая оболочка бронхов на этом фоне характеризовалась выраженными деструктивными изменениями эпителиальной выстилки, вплоть до почти полной потери связи эпителиальных клеток с базальной мембраной, которая всегда резко утолщалась. В соединительной ткани увеличивалось количество волокнистых структур, пропитанных ГАГ (рис. 10).

По мере утяжеления течения заболевания, в слизистой оболочке увеличивался удельный вес гладкомышечных элементов, пучки которых доходили вплоть до базальной мембраны (рис. 11).

Гипоксия, как типовой патологический процесс, сопровождает практически подавляющее число заболеваний. Дефицит кислорода, нарушая энергетический обмен, вызывает изменения жизнеспособности клеточных элементов. В клеточных элементах любых тканей основной особенностью является сочетание высокого уровня метаболической активности, сопряженной с интенсивным потреблением кислорода и большой скоростью обновления фонда макроэргических веществ. Угнетение аэробного окисления изменяет привычный ритм жизнедеятельности клеток и нарушает их интегративные процессы, что предопределяет развитие метаболического ацидоза [12]. Закисление среды снижает активность внутриклеточных ферментов, приводит к формированию активных форм кислорода и веществ, способных усилить их образование в период недостатка кислорода, повышению уровня катаболизма белка, нуклеиновых кислот и гидролиза фосфолипидов.

Дефицит АТФ вызывает концентрацию кальция в цитоплазме, активизацию фосфолипазы А2 и разрушение фосфолипидов мембран, что приводит к набуханию матрикса митохондрий и нарушению внутриклеточного биоэнергетического процесса [7].

Заключение

БА является наилучшей моделью, иллюстрирующей все грани формирования гипоксии по эндогенному типу, когда пусковым механизмом, приводящим к недостатку кислорода в циркулирующей крови и тканях, становится воспалительный процесс в воздухоносных путях организма. Набухание слизистой оболочки в дистальных отделах бронхиальных путей, гиперсекреция бокаловидных клеток и недостаточность мукоцилиарного клиренса приводят к формированию на начальных этапах развития заболевания сопротивления вдыхаемому воздуху на 10-15%.

Эти явления в случае благополучного завершения воспалительного процесса могут исчезнуть. Но если они начинают часто повторяться, изменения в воздухоносных путях закрепляются и адаптационные механизмы, компенсирующие недостаточность насыщения гемоглобина кислородом в периферической крови, приобретают постоянный характер и повышают степень тяжести заболевания. Проподимость дистальных отделов для воздуха снижается на 25-30%, появляется постоянная одышка.

Насыщения кислородом венозной крови при БА средней тяжести снижается при затруднении дыхания в среднем на 30%. Здоровые лица имеют pO_2 в пределах $95,5 \pm 1,0 - 98,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. При тяжелом течении БА напряжение кислорода снижается до $66,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. При БА средней тяжести в артериальной крови PaO_2 снижается на 32%, а при тяжелой форме заболевания – на 41% [11]. При устоявшейся гипоксемии в периферической крови увеличивается количество перекисей жирных кислот до $0,74 \pm 0,8$ нмоль/мл, что приводит к нарушению структуры мембран эритроцитов и снижает процессы оксигенации гемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические методы исследования в клинике: справочник / под ред. А.А.Покровского. М.: Медицина, 1969. 652 с.
2. Колосов В.П., Добрых В.А., Одириев А.Н., Луценко М.Т. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
3. Лилли Р.Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. М.: Мир, 1969. 645 с.
4. Луганова И.С., Блинов М.Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и содержания АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лаб. дело. 1975. №11. С.625–654.
5. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородозависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. Москва: Наука, 1982. 300 с.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. №9. С.3–11.
7. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / под ред. Л.Д.Лукьяновой, И.Б.Ушакова. М.: Истоки, 2004.

С. 5-31.

8. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.2. С.6–9.

9. Луценко М.Т., Приходько В.Б., Одириев А.Н., Галигберов А.А. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.

10. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика органов дыхания в зависимости от экологических условий окружающей среды // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 22. С.33–36.

11. Луценко М.Т., Надточий Е.В. Морфофункциональные изменения в эритроцитах периферической крови при гипоксии у больных с бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.31. С.12–15.

12. Надточий Е.В. Функция внешнего дыхания и газотранспортная функция эритроцитов у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.24. С.76–78.

13. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология (учебное пособие). Благовещенск, 2010. 142 с.

14. Одириев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН. 2009. №2(139). С.75–80.

15. Пирогов А.Б., Надточий Е.В., Ошур Л.Ю., Одириев А.Н., Лукьянов И.Н., Тюрикова Т.И. Эффективность комбинированной терапии фликсотидом и аколатором в лечении неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы с позиций патофизиологии рецепторов глюкокортикоидных гормонов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.16. С.22–28.

16. Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.28–32.

17. Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лаб. дело. 1981. №2. С.90–93.

REFERENCES

1. Pokrovskiy A.A., editor. Biochemical research methods in clinic. Moscow: Meditsina; 1969 (in russian).
2. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).
3. Lilli R.D. Pathohistological technique and practical histochemistry. Moscow: Mir; 1969 (in russian).
4. Lukanova I.S., Blinov M.N. *Laboratornoe delo* 1975; 11:625–654.
5. Luk'yanova L.D., Balmukhanov B.S., Ugolev A.T. Oxygen-dependent processes in the cell and its functional state. Moscow: Nauka; 1982 (in russian).

6. Luk'yanova L.D. *Vestnik RAMS* 2000; 9:3–11.
7. Luk'yanova L.D. Mitochondrial dysfunction – a typical pathological process, the molecular mechanism of hypoxia. In: Luk'yanova L.D., Ushakov I.B. Problems of hypoxia: molecular, physiological and clinical aspects. Moscow: Istoki; 2004. pp.5–31 (in russian).
8. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. Main research directions and development prospects at the Institute of Physiology and Pathology of Respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 2:6–9 (in russian).
9. Lutsenko M.T., Prikhod'ko V.B., Odireev A.N., Galigberov A.A. Mucociliary activity of bronchial ciliated epithelium in patients with bronchial asthma after and before laser treatment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 4:49–53 (in russian).
10. Lutsenko M.T. Environmental effect on morpho-functional characteristics of respiratory system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2006; 22:33–36 (in russian).
11. Lutsenko M.T., Nadochiy E.V. Morphofunctional changes in erythrocytes of peripheral blood at hypoxia in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2009; 31:12–15 (in russian).
12. Nadochiy E.V. Lung and blood gas-transport function in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2007; 24:76–78 (in russian).
13. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. Clinical Pulmonology. Blagoveshchensk; 2010 (in russian).
14. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN – Bulletin SB RAMS* 2009; 2:75–80.
15. Pirogov A.B., Nadochiy E.V., Oshur L.Yu., Odireev A.N., Lukianov I.N., Tyurikova T.I. Combined effect of Flixotide and Accolate intreating severe bronchial asthma and it' correlation with pathophysiology of glucocorticoid hormone receptors. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2004; 16:22–28 (in russian).
16. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babtsev B.E. Mucociliary clearance as a marker of basis therapy effectiveness in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2002; 12:28–32 (in russian).
17. Proshina L.Ya. *Laboratornoe delo* 1981; 2:90–93.

Поступила 10.02.2015

Контактная информация
Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru