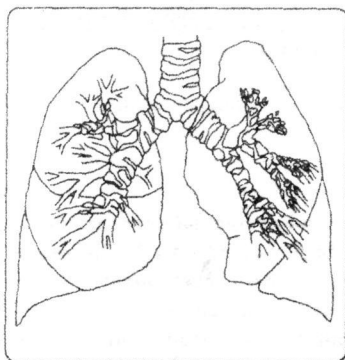


3. Буторова В.Г. // Пробл. тубер. 1986. №6. С. 64-69.
4. Кокосов А.Н., Некласов Ю.Ф., Матковский С.К. и др. // Тер. архив. 1988. №12. С. 124-127.
5. Пачулия Л.К., Костенко И.Г. // Клини. мед. 1985. № 12. С. 14-20.
6. Перлей В.Е., Дундуков Н.И., Рыбина Т.В. // Кардиология. 1992. №2. С. 75-78.
7. Путов Н.В., Егурнов Н.И., Некласов Ю.Ф. и др. // Вестн. АМН СССР. 1989. №2. С. 3-9.
8. Черейская Н.К., Царькова Л.Н., Шанин Н.И. и др. // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких: Сб. науч. тр. / Под ред. Е.И. Егурнова, Ю.Ф. Некласова. Л., 1988. С. 12-18.



УДК 616.248 - 085 : 615.357 : 616.132.16

Е.С. Кравец

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему относится к числу наиболее актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено не только широкой распространенностью данной патологии среди всех возрастных групп населения, но и увеличением тяжести ее течения, ранним формированием осложнений, инвалидизацией и летальностью [2, 3, 7]. Важным звеном в патогенезе БА являются изменения эндобронхиальной микрогемодициркуляции [6, 8, 13], однако из-за отсутствия адекватных диагностических подходов микроциркуляторное русло трахеобронхиального дерева остается недостаточно изученным. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) представляет собой неинвазивный способ оценки кровотока в микрососудах и позволяет не только получать объективную информацию о характере тканевой перфузии, но и проводить анализ регуляторных механизмов, контролирующих микрогемодинамику [1, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния эндобронхиальной микрогемодициркуляции методом ЛДФ у больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 60 больных БА в периоде обострения заболевания. Все исследования выполнялись с письменного согласия пациентов. Для выявления особенностей микрогемодициркуляции пациенты были разделены на следующие группы: I группу составили больные БА легкого персистирующего течения (БАЛТ) — 11 чел., которым диагноз устанавливался

впервые, и патогенетическое лечение они ранее не получали; во II группу вошли пациенты со средней степенью тяжести заболевания (БАСТ) — 27 чел., у 14 из которых до поступления в стационар в качестве базисной терапии использовались ингаляционные глюкокортикоидные (ГК) препараты (беклометазон дипропионат, будесонид); в III группу включены больные с тяжелым персистирующим течением БА (БАТТ) — 22 чел., 10 из которых были стероидозависимы. Смешанная форма БА диагностирована у 29 (48%) чел., неаллергическая — у 18 (30%), аллергическая — у 13 (22%). По половому признаку преобладали женщины — 32 чел., мужчин было 28 чел. Средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 9$ лет. Медиана длительности заболевания — 3,0 (LQ=0,7; UQ=6,0) года. Из исследования исключались больные с сопутствующими сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, патологией нервной, кроветворной и эндокринной систем. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы с основными группами по полу и возрасту.

Всем пациентам выполнялась эндобронхиальная ЛДФ¹ на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 ("ЛАЗМА", г. Москва). Световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал бронхофиброскопа и устанавливали последовательно в двух

¹ Справка на изобретение №2005117772/15(020223); заявл. 08.06.05, опубл. 10.02.06. // Бюл. изобретений и открытий. 2006. №3 (1 ч.); 6 с.

областях: 1) на участке слизистой оболочки — на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха, т.е. в проксимальных отделах трахеобронхиального дерева; 2) изучали параметры микрогемодициркуляции в мелких, визуально не определяемых бронхах, для этого сначала бронхофиброскоп проводили максимально дистальнее, в зависимости от соответствия диаметров бронха и бронхофиброскопа, а затем датчик анализатора продвигали до упора в слизистую оболочку.

После стабилизации гемодинамических параметров пациентов, находившихся в положении сидя, производилась запись доплерограмм в течение 3 мин в каждой из указанных областей с помощью прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0. 507WL) с последующим выводом количественных показателей на экран монитора в режиме реального времени. Анализировали следующие величины: параметр микроциркуляции (ПМ), амплитуду колебаний в эндотелиальном (Э), нейрогенном (Н), миогенном (М), дыхательном (Д) и кардиальном диапазонах (С), рассчитанные непрерывным Вейвлет-преобразованием.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica 6.0. (StatSoft Inc., 1984-2001). Анализ вида распределения количественных признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка. Меры центральной тенденции и рассеяния описаны, в случае нормально распределенных признаков, средним их значением и средним квадратичным отклонением ($M \pm m$), а параметры, не имеющие нормального распределения, — медианой, нижним и верхним квартилем (Me, LQ, UQ).

Результаты и обсуждение

В основных группах при проведении анализа эндобронхиальных доплерограмм регистрировались отчетливые нарушения микроциркуляторного кровотока в проксимальных и особенно дистальных бронхах. ПМ, характеризующий состояние перфузии тканей, в проксимальных отделах трахеобронхиального дерева у больных БАЛТ соответствовал контрольным значениям. Однако в группе БАСТ отмечалось статистически значимое снижение данного показателя, при этом достоверно низкие значения наблюдались у 16 (26,6%) больных ($38,4 \pm 9,1$ ПЕ; $p < 0,001$), тогда как у 11 (18,3%) пациентов он имел лишь тенденцию к уменьшению, и статистически значимых различий с группой контроля не выявлено ($73,7 \pm 6,5$ ПЕ; $p = 0,1$). Аналогичные изменения ПМ наблюдались в группе БАТТ, резкое снижение показателей отмечено у 10 (16,6%) больных данной группы ($21,2 \pm 6,4$ ПЕ; $p < 0,001$), а их повышение установлено у 5 (8,3%) пациентов с тяжелым течением заболевания ($84,7 \pm 4,7$ ПЕ; $p = 0,1$). Противоположные изменения микрогемодициркуляции получены в дистальных бронхах, где ПМ увеличивался в зависимости от тяжести течения БА (табл. 1). Повышение ПМ свидетельствовало об увеличении перфузии ткани, что, вероятно, связано с воспалением и процессом неоангиогенеза [11, 15]. Уменьшение данной величины могло явиться результатом распространенного спазма микроциркуляторного русла, однако более полную информацию о функциони-

Резюме

Представлены результаты исследования микрогемодициркуляции в слизистой оболочке нижних дыхательных путей методом лазерной доплеровской флуориметрии у 60 больных бронхиальной астмой. Проведенный анализ доплерограмм выявил разнонаправленные изменения микроциркуляторного кровотока в проксимальных и дистальных бронхах. Прослежена динамика этих нарушений при различной тяжести течения заболевания. Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности эндобронхита и функциональной активностью микроваскулярного эндотелия трахеобронхиального дерева.

Ye.S. Kravets

CHANGES OF THE ENDOBRONCHIAL MICROHEMOCIRCULATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF DIFFERENT SEVERITY OF THE DISEASE

Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

Summary

Results of the study of the endobronchial microhemocirculation in 60 patients with bronchial asthma by the laser Doppler flowmetry (LDF) are presented in the article. Analysis of Doppler grams was carried out and it has revealed different disorders of the capillary circulation in the mucous membrane of the large and peripheral bronchi in patients with bronchial asthma. The dynamics of these changes was monitored at different severity degrees. Direct correlation between the degree of endobronchitis manifestations and airway functional activity of endothelium of micro vessels has been established. LDF can be used for diagnostics of disorders of mucosal blood flow and intensity of the inflammation in the wall of large and peripheral bronchi in patients with bronchial asthma.

ровании системы микрогемодициркуляции можно получить только при дальнейшем анализе регуляторных механизмов.

При проведении амплитудно-частотного анализа доплерограмм выявлено, что в основных группах на уровне проксимальных отделов трахеобронхиального дерева средние значения амплитуды колебаний в

Таблица 1

Изменения параметров микрогемодициркуляции у здоровых лиц и больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение заболевания	Параметр микрогемодициркуляции, ПЕ	
	Проксимальные бронхи	Дистальные бронхи
Контроль, n=10	$79,1 \pm 6,2$	$91,6 \pm 2,1$
БАЛТ, n=11	$76,5 \pm 8,2$	$110,8 \pm 6,4^{**}$
БАСТ, n=27	$46,2/39,5-73,6^{**}$	$117,6 \pm 7,4^{*}$
БАТТ, n=22	$40,4/21,6-68,4^{*}$	$129,4/121,2-134,4^{*}$

Примечания. ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение; медиана/нижний квартиль — верхний квартиль; * — достоверность различий между показателями основных групп и контрольной, $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 2

Изменения эндотелиальной активности у здоровых лиц и больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение заболевания	Амплитуда колебаний в Э-диапазоне, ПЕ	
	Проксимальные бронхи	Дистальные бронхи
Контроль, n=10	3,7±0,8	2,2±0,4
БАЛТ, n=11	6,4±1,0*	7,3±0,7*
БАСТ, n=27	9,4/7,8-10,6*	10,2±1,3*
БАТТ, n=22	11,8/9,6-13,4*	12,1±2,7*

Примечания. ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение ± среднее квадратичное отклонение; медиана/нижний квартиль — верхний квартиль; * — достоверность различий между показателями основных групп и контрольной, $p < 0,001$.

Таблица 3

Изменения мюгенной регуляции у здоровых лиц и больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение заболевания	Амплитуда колебаний в М-диапазоне, ПЕ	
	Проксимальные бронхи	Дистальные бронхи
Контроль, n=10	3,1±0,2	3,9±0,4
БАЛТ, n=11	3,4/3,2-3,5***	4,8±0,48***
БАСТ, n=27	2,3±0,3**	6,0±0,92*
БАТТ, n=22	12,1/1,9-12,9*	13,8±4,1*

Примечания. ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение ± среднее квадратичное отклонение; медиана/нижний квартиль — верхний квартиль; * — достоверность различий между показателями основных групп и контрольной, $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Э-диапазоне, обусловленные выбросом оксида азота (NO), значительно превышали контрольные величины. Следует отметить, что у больных, которые до поступления в стационар в качестве базисной терапии получали ингаляционные ГК-препараты, наблюдались более низкие значения эндотелиальной активности (7,6±1,2 ПЕ). В группе БАТТ медиана показателей эндотелиальных колебаний оказалась равна 11,8/9,6-13,4 ПЕ, при этом у 12 (20%) больных она была резко повышена (12,2±1,9 ПЕ; $p < 0,001$), у 10 (18,3%) пациентов, напротив, регистрировались достоверно низкие величины (1,7±0,5 ПЕ; $p < 0,001$). В дистальных бронхах амплитуды колебаний в Э-диапазоне также достоверно увеличивались в зависимости от тяжести течения заболевания (табл. 2).

Между параметрами эндотелиальной активности и степенью выраженности эндобронхита выявлена прямая корреляционная связь ($R_s = 0,49$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о влиянии воспалительного процесса в дыхательных путях на функцию микроваскулярного эндотелия. Увеличение эндотелиальных колебаний указывало на повышение выработки NO, что, вероятно, связано с активностью индуцибельной изоформы NO-синтазы, экспрессия которой вызывается провоспалительными цитокинами [2, 5, 10]. Однако до сих пор вопрос о функциональной роли различных изоформ NO-синтаз остается открытым. Так, экспериментальными исследованиями доказана значимость нейрональной изоформы NO-синтазы, которая также способствует гиперпродукции NO в дыхатель-

Таблица 4

Изменения амплитуды колебаний в Д-диапазоне у здоровых лиц и больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение заболевания	Амплитуда колебаний в Д-диапазоне, ПЕ	
	Проксимальные бронхи	Дистальные бронхи
Контроль, n=10	3,6±0,3	4,1±0,4
БАЛТ, n=11	4,0±0,2	5,8±0,6***
БАСТ, n=27	4,4/2,5-4,9***	7,7±0,7*
БАТТ, n=22	5,6/1,8-7,6**	9,2±1,4*

Примечания. ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение ± среднее квадратичное отклонение; медиана/нижний квартиль — верхний квартиль; * — достоверность различий между показателями основных групп и контрольной, $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

ных путях и персистенции аллергического воспаления [12].

Амплитуда нейрогенных колебаний в проксимальных бронхах у больных БАЛТ оказалась равна 4,8±0,39 ПЕ, что превышало контрольные величины — 3,1±0,4 ПЕ ($p < 0,001$). В группе БАСТ средние значения составили 2,5 ПЕ (2,1-5,8 ПЕ), при этом у 11 (18,3%) пациентов нейрогенная активность была увеличена (5,3±0,7 ПЕ; $p < 0,001$), у 16 (26,6%), напротив, снижена (2,0±0,3 ПЕ; $p < 0,001$). В группе БАТТ амплитуды колебаний также изменялись неравнозначно: у 9 (15%) больных они были достоверно ниже контроля (1,6±0,4 ПЕ; $p < 0,001$), у 13 (21,6%) — резко повышены (10,3±3,4 ПЕ; $p < 0,001$). В дистальных отделах трахеобронхиального дерева амплитуды колебаний увеличивались в зависимости от тяжести течения БА и составили: в группах БАЛТ — 5,6±0,67 ПЕ, БАСТ и БАТТ — 6,9±0,9 и 8,4±1,4 ПЕ соответственно, при сравнении с контрольными значениями 4,1±0,2 ПЕ; $p < 0,001$. Повышение амплитуды колебаний в Н-диапазоне свидетельствовало об артериолярной вазодилатации, которую можно объяснить непосредственными сосудорасширяющими эффектами медиаторов воспаления или вазоактивной функцией некоторых нейропептидов [9]. Снижение показателей указывало на усиление тонического сокращения резистивных сосудов, которое также, по-видимому, обусловлено влиянием медиаторов воспаления, способных вызвать спазм артериолярного звена.

Амплитуда колебаний в М-диапазоне, связанных с активностью локальных пейсмекеров внутри гладкомышечных клеток прекапиллярных сфинктеров, увеличивалась преимущественно в группе БАТТ (табл. 3), что свидетельствовало об их чрезмерном расслаблении и нарушении регуляции поступления крови в нутритивное русло. Немаловажное значение в патогенезе данного вида расстройств может иметь изменение внутриклеточного переноса ионов кальция. Однако морфологическая перестройка микроциркуляторного русла, скорее всего, является ведущей причиной поражения прекапилляров, особенно при тяжелом течении заболевания [14].

Амплитуды колебаний в Д-диапазоне повышались в зависимости от тяжести течения БА (табл. 4), это демонстрировало возрастание емкостной функции вену-

Таблица 5

Изменения амплитуды колебаний в С-диапазоне у здоровых лиц и больных БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение заболевания	Амплитуда колебаний в С-диапазоне, ПЕ	
	Проксимальные бронхи	Дистальные бронхи
Контроль, n=10	3,1±0,3	4,1±0,5
БАЛТ, n=11	3,0±0,2	5,7±0,7***
БАСТ, n=27	1,9/1,5-3,1***	6,8±0,9**
БАТТ, n=22	4,4/1,6-4,3***	7,2±1,7*

Примечания. ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение ± среднее квадратичное отклонение; медиана/нижний квартиль - верхний квартиль; * — достоверность различий между показателями основных групп и контрольной, p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05.

лярного звена микроциркуляторного русла. Одним из факторов возникновения данных расстройств является ухудшение реологических свойств крови с наклоном к гиперкоагуляции. Кроме того, значительное повышение дыхательных волн у больных БАТТ в дистальных бронхах можно объяснить нарушением венозного оттока по бронхопульмональным анастомозам вследствие развития легочной гипертензии.

Амплитуды кардиальных волн, приносящиеся в микроциркуляторное русло из крупных артерий, увеличивались главным образом на уровне дистальных отделов трахеобронхиального дерева (табл. 5), что подтверждало наличие дилатации артериол.

Выводы

1. В зависимости от тяжести течения БА происходят характерные изменения эндобронхиального микроциркуляторного кровообращения, выраженные главным образом на уровне дистальных отделов трахеобронхиального дерева.

2. При легком персистирующем течении заболевания наблюдается умеренное расширение артериол, прекапиллярных сфинктеров и венул, в то время как при тяжелом течении БА имеет место не только резкая дилатация всех звеньев микроциркуляторного русла, но и развитие стазических нарушений кровотока.

Выявленные микрогемоциркуляторные расстройства способствуют персистенции воспаления и индукции процесса ремоделирования дыхательных путей.

3. Установленные корреляционные связи между степенью выраженности эндобронхита и функциональной активностью микроваскулярного эндотелия стенки бронхов обосновывают возможность использования ЛДФ для диагностики интенсивности воспаления в трахеобронхиальном дереве, в том числе в динамике проводимой патогенетической терапии у больных БА.

4. Метод лазерной доплеровской флуориметрии открывает новые возможности для более углубленного прижизненного изучения функционирования эндобронхиальной микрогемоциркуляции.

Л и т е р а т у р а

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флуориметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 254 с.
2. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: Полисфера, 2006. 168 с.
3. Макарова И.В. // Лечебное дело. 2004. №3. С. 75-79.
4. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004. 136 с.
5. Невзорова В.А. // Тихоокеанский мед. журнал. 2004. №2. С. 40-45.
6. Чинчаладзе Д.Г. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. СПб., 2005. С. 148-149.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит: Клин. рек. М.: Атмосфера, 2002. 272 с.
8. Aurora A.B., Baluk P., Zhang D. et al. // Immunol. 2005. Vol. 175, №10. P. 6319-6326.
9. Dinh Q.T., Klapp B.F., Fischer A. // Pneumologie, 2006. Vol. 60, №2. P. 80-85.
10. Eriksson U., Egermann U., Bihl M.P. et al. // J. Immunol. 2005. Vol. 175, №4. P. 2715-2720.
11. Horvath G., Wanner A. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27, №1. P. 172-187.
12. Iijima H., Tulic M.K., Duguet A. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2005. Vol. 138, №1. P.40-50.
13. Pascual R.M., Peters S.P. // Allergy Clin Immunol. 2005. Vol. 116, №3. P. 477-486.
14. Salvato G. // Thorax. 2001. Vol. 56, №12. P. 902-906.
15. Tormanen K.R., Uller L., Persson C.G., Erjefalt J.S. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171, №1. P. 19-25.

