

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н.В.Лоскутова, И.А.Булдакова, И.Г.Меньшикова, А.А.Григоренко

ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

С целью изучения клинико-функционального и морфологического состояния артерий головного мозга при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на разных стадиях формирования хронического легочного сердца (ХЛС) было обследовано 83 пациента. 1 группу составили 25 больных ХОБЛ без легочной гипертензии в покое, 2 группу – 33 больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС, 3 группу – 25 больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС. Проведено исследование аутопсийного материала у 46 умерших больных ХОБЛ. Установлено, что функциональные и морфологические изменения в артериях головного мозга развиваются уже на ранних стадиях ХОБЛ, их тяжесть нарастает в процессе прогрессирования заболевания и развития ХЛС. В 1 группе толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий не отличалась от показателей контрольной группы (здоровых лиц), во 2 и 3 группах она увеличивалась до $0,98 \pm 0,02$ мм ($p < 0,05$) и $1,14 \pm 0,05$ мм ($p < 0,01$), соответственно. У больных 1 группы наблюдалось повышение резистивного и пульсационного индексов во внутренних сонных артериях до $0,84 \pm 0,12$ ($p < 0,01$) и $1,97 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), соответственно, и средних мозговых артериях – до $0,57 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) и $0,94 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), соответственно. Для больных 2 группы характерным явилось замедление максимальной скорости кровотока в среднемозговых артериях до $86,4 \pm 4,45$ см/с ($p < 0,05$). У пациентов 3 группы выявлено дальнейшее снижение скорости кровотока в интракраниальных артериях ($p < 0,01$) и замедление максимальной скорости кровотока в экстракраниальных артериях до $39,16 \pm 3,28$ см/с ($p < 0,01$). При морфологическом исследовании отмечено увеличение толщины комплекса интима-медиа умерших больных ХОБЛ в среднем в 1 группе на 4,5%, во 2 группе – на 18%, в 3 группе – на 33% по сравнению с контролем. Данные изменения могут значительно ограничивать адаптационные возможности сосудистой системы головного мозга, способствовать развитию и прогрессированию энцефалопатии, что значительно снижает качество жизни, ухудшает течение и прогноз заболевания, диктует необходимость назначения корригирующей терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, церебральные артерии, гемодинамика головного мозга.

SUMMARY

CLINICAL, FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BRAIN VESSELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.V.Loskutova, I.A.Buldakova, I.G.Men'shikova, A.A.Grigorenko

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

To study the clinical, functional and morphological state of cerebral arteries in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at different stages of chronic pulmonary heart (HPH) 83 patients were examined. The first group included 25 patients with COPD and no pulmonary hypertension. The second group consisted of 33 patients with COPD complicated by compensated HPH. The third group included 25 patients with COPD and decompensated HPH. An autopsy material of 46 patients with COPD was investigated. It was established that the functional and morphological changes in brain arteries develop in early stages of COPD. Its severity depends on disease progression and HPH development. In group 1 the thickness of intima-media of the common carotid artery didn't differ from that of the control group, in the 2nd and 3rd groups it increased to 0.98 ± 0.02 mm ($p < 0.05$) and 1.14 ± 0.05 mm ($p < 0.01$), respectively. In patients of Group 1 there was an increase of resistive and pulsation index in the internal carotid arteries to 0.84 ± 0.12 ($p < 0.01$) and 1.97 ± 0.18 ($p < 0.05$), respectively, and in middle cerebral arteries to 0.57 ± 0.05 ($p < 0.05$) and 0.94 ± 0.13 ($p < 0.05$), respectively. The patients of Group 2 were characterized by maximum deceleration of blood flow velocity in middle cerebral artery to 86.4 ± 4.45 cm/s ($p < 0.05$). The patients of Group 3 showed a further decrease in blood flow velocity in intracranial arteries ($p < 0.01$) and the maximum deceleration of blood flow velocity in the extracranial arteries to 39.16 ± 3.28 cm/s ($p < 0.01$). The results of morphological study of patients who died of COPD showed an increase in thickness of the intima-media complex in the Group 1 to 4.5%, in the Group 2 to 18%, in the Group 3 to 33% compared with controls. These changes can significantly limit the adaptive capacity of the vascular system of the brain, develop the progression of encephalopathy, which significantly reduces the quality of life, worsens the prognosis and dictates the need for correction therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary heart, brain arteries, brain hemodynamics.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека и занимает одно из лидирующих мест среди причин инвалидизации и смертности больных [3, 7, 9]. При ХОБЛ развиваются многочисленные экстрапульмональные эффекты, которые имеют важное клиническое и прогностическое значение [1, 8].

Одним из внелегочных проявлений заболевания является поражение центральной нервной системы. ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер, что сопровождается значительными нарушениями функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода крови. Головной мозг обладает высокой потребностью в кислороде, в связи с чем центральная нервная система раньше других органов и тканей реагирует на гипоксемию. На фоне дыхательной недостаточности развиваются гипоксическая энцефалопатия и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, что приводит к неадекватности кровоснабжения головного мозга. Одним из системных эффектов ХОБЛ также является повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, ремоделирование сосудов с функциональными и структурными изменениями в артериях [2]. В литературе достаточно данных об изменениях архитектоники стенок сосудов малого круга кровообращения. Установлено, что уже на ранних стадиях заболевания наблюдается гипертрофия гладких мышц и инфильтрация стенок легочных артерий клетками воспаления, в дальнейшем происходит утолщение стенок сосудов за счет гипертрофии гладкой мускулатуры, отложения протеогликанов и коллагена, изменение состава и структуры коллагена [5, 10]. Однако до настоящего времени практически отсутствуют данные о состоянии мозгового кровотока и морфологическая оценка артерий головного мозга при ХОБЛ на разных стадиях формирования хронического легочного сердца (ХЛС). Вместе с тем, ремоделирование мозговых артерий может приводить к неадекватной перфузии головного мозга и способствовать развитию и прогрессированию энцефалопатии. У больных ХОБЛ развиваются различные когнитивные и психоневрологические расстройства, которые значительно снижают уровень социальной адаптации и качество жизни [4, 6].

Целью нашего исследования явилась оценка клинико-функционального и морфологического состояния артерий головного мозга у больных ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 больных ХОБЛ в период обострения, которые были поделены на 3 группы с учетом уровня давления в легочной артерии и симптомов правожелудочковой недостаточности, что позволило оценить состояние и выявить особенности церебральной гемодинамики на различных этапах формирования ХЛС. 1 группу составили 15 больных без легочной гипертензии (ЛГ) в покое. Во 2 группу вошли 20 больных

с ЛГ в покое, но без клинических признаков правожелудочковой недостаточности. Группа 3 состояла из 20 пациентов, у которых ЛГ сочеталась с клиническими симптомами правожелудочковой недостаточности. Верификация диагноза и определение степени тяжести проведены по критериям, представленным в Международной концепции GOLD [8]. В исследование не включались больные с инфарктом миокарда, гипертонической болезнью, врожденными и приобретенными пороками сердца, бронхиальной астмой и туберкулезом легких. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 1,3$ года, длительность заболевания – $13,8 \pm 1,4$ лет, индекс курящего – $12,5 \pm 1,4$ пачка/лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Комплексное обследование гемодинамики проводили на ультразвуковом аппарате «XD-11 XE» (Philips, США) в М-, В-, доплеровском режимах и цветового картирования потоков. Объемы правого желудочка (ПЖ) рассчитывали по методике R.A. Levine et al. (1984). Максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли по скорости струи трикуспидальной регургитации (постоянноволновой доплер), среднее давление (СрДЛА) – по методу Kitabatake et al. (1983). Диастолическую функцию ПЖ оценивали путем анализа транстрикуспидального кровотока. Определяли максимальную скорость кровотока в фазу быстрого раннего наполнения ПЖ (Е ПЖ, м/с), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения ПЖ (А ПЖ, м/с). Анализировали максимальные (V_{max}), минимальные (V_{min}), средние ($TAMx$) скорости кровотока, пульсационный (PI) и резистивный (RI) индексы в общей (ОСА), внутренней (ВСА) и наружной (НСА) сонных артериях, позвоночной (ПА) и средней мозговой (СМА) артериях. Всем больным проведено клинико-лабораторное обследование, изучение функции внешнего дыхания, внутрисердечной гемодинамики. Исследовали основные клинико-биохимические показатели, функцию внешнего дыхания на аппарате «Micro Medical SU 6000» (Великобритания), ЭКГ, газовый состав артериализованной крови, проводили фибробронхоскопию и рентгенографию органов грудной клетки.

Аутопсийный материал исследован у 46 умерших больных ХОБЛ на разных стадиях ХЛС. В 1 группу вошли 10 пациентов без признаков ХЛС, средний возраст которых составил $37,2 \pm 1,07$ лет. Группа 2 состояла из 18 больных с ХЛС в стадии компенсации, средний возраст – $48,4 \pm 1,81$ лет. В 3 группу были включены 18 пациентов с декомпенсированным ХЛС, средний возраст которых составил $56,5 \pm 1,38$ лет. В исследование не включались умершие с наличием выраженных признаков атеросклеротического поражения сосудов и гипертонической болезнью. Группу контроля составили 10 умерших соответствующего пола и возраста, погибшие насильственной смертью и не имеющие признаков легочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Приготовленные по стандартной методике парафиновые срезы окрашивали обзорно гема-

токсилином и эозином, коллагеновые и мышечные волокна – пикрофуксином по Ван Гизону, эластические волокна выявляли пикрофуксином и фукселином. Измеряли толщину стенки, толщину внутренней и средней оболочек, соотношение слоев интима-медиа, толщину комплекса интима-медиа (КИМ), анализировали структурные изменения в стенке общей сонной, внутренней и наружной сонных артерий. Проведение исследований одобрено этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программ: Statistica 6.0, Microsoft Excel 97 SR2. Вычисления проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий применяли U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование функции внешнего дыхания показало, что для больных 1 группы характерны умеренные нарушения бронхиальной проходимости, для пациентов во 2 группе – значительные, для участников исследования в 3 группе – резкие. У больных с компенсированным ХЛС наблюдалась гипоксемия, у пациентов с декомпенсированным ХЛС – гипоксемия и гиперкапния.

При изучении гемодинамики у больных в 1 группе выявлено увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ ($125,3 \pm 3,44$ мл, $p < 0,05$) и конечно-систолического объема (КСО) ПЖ ($53,1 \pm 3,23$, $p < 0,05$). У пациентов 2 группы зарегистрировано достоверное повышение СДЛА до $40,8 \pm 1,27$ мм рт. ст., увеличение КДО ПЖ до $130,5 \pm 3,06$ мл ($p < 0,01$) и КСО ПЖ до $62,9 \pm 2,87$ мл ($p < 0,001$), умеренное снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ до $51,8 \pm 2,08\%$ ($p < 0,01$).

Ударный и сердечный индексы достоверно не отличались от показателей здоровых лиц. У больных с декомпенсированным ХЛС значения СДЛА составили $48,7 \pm 1,16$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Для больных 3 группы характерным явилось не только дальнейшее увеличение КДО и КСО ПЖ до $143,4 \pm 4,02$ мл ($p < 0,001$) и $83,6 \pm 3,78$ мл ($p < 0,001$), соответственно, а также снижение ФВ ПЖ до $47,5 \pm 1,89\%$ ($p < 0,001$), но и уменьшение ударного ($33,2 \pm 1,25$ мл/м², $p < 0,01$) и сердечного ($2,76 \pm 0,01$ л/мин/м², $p < 0,01$) индексов ПЖ.

При визуализации экстракраниальных сосудов обнаруживалось уменьшение эластичности и увеличение толщины сосудистой стенки. В 1 группе толщина КИМ общих сонных артерий не претерпевала значительных изменений, во 2 и 3 группе она достоверно увеличивалась (рис. 1).

Утолщение КИМ свидетельствует о ремоделировании сосудистой системы головного мозга с дальнейшей морфологической перестройкой артерий. Эти изменения могут значительно ограничивать адаптационные возможности сосудистой системы головного мозга, способствовать развитию и прогрессированию энцефалопатии.

У 12,0 и 26,6% пациентов во 2 и 3 группах, соответственно, определялись единичные и множественные гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки, которые наиболее часто локализовались в местах «гемодинамического удара» – в бифуркациях ОСА с переходом на устья ВСА.

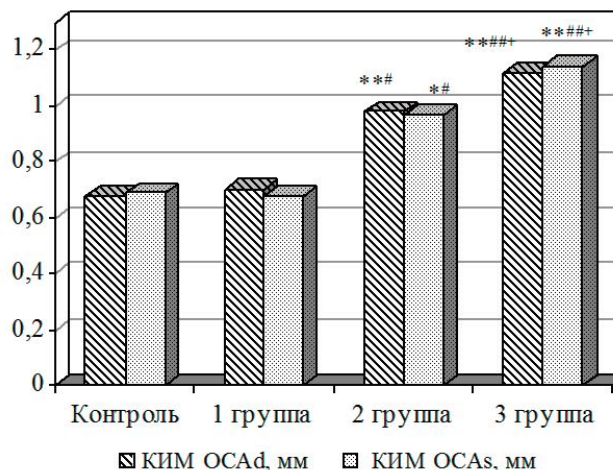


Рис. 1. Результаты ультразвукового исследования комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий у больных ХОБЛ (мм).

Примечание: здесь и далее – достоверность различия с группой контроля * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; с 1 группой # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$; со 2 группой + – $p < 0,05$ (Манна-Уитни-U-тест).

При анализе показателей церебральной гемодинамики у больных 1-й группы наблюдалось повышение RI и PI на экстра- и интракраниальном уровне ($p < 0,05$), статистически недостоверное повышение Vmax в среднемозговых и внутренних сонных артериях (рис. 2, 3).

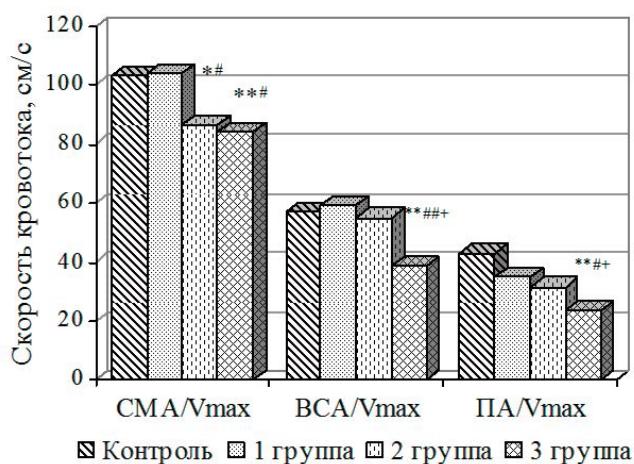


Рис. 2. Показатели систолической скорости кровотока в средней мозговой (СМА), внутренней сонной (ВСА) и позвоночной (ПА) артериях у больных ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС.

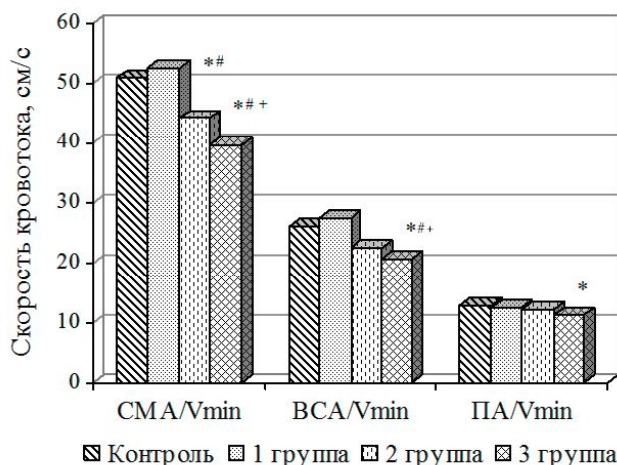


Рис. 3. Показатели диастолической скорости кровотока в средней мозговой (СМА), внутренней сонной (ВСА) и позвоночной (ПА) артериях у больных ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС.

Изменения гемодинамики, вероятно, обусловлены вазоспастической реакцией сосудов головного мозга. При дыхательной недостаточности происходит повышение хеморецепторной активности, что приводит к повышению сосудистого тонуса и увеличению скорости кровотока. Для больных 2 группы характерным явилось замедление скорости кровотока в среднемозговых артериях и вертебробазилярном бассейне. Вертебробазилярный бассейн – область, где в первую очередь отмечается замедление мозгового кровотока, нарушение его ауторегуляции при начальных проявлениях недостаточности мозгового кровообращения. У пациентов 3 группы выявлено снижение скорости кровотока в экстракраниальных ($p < 0,05$) и интракраниальных артериях ($p < 0,01$). У всех больных ХОБЛ кроме жалоб по поводу дыхательного дискомфорта отмечались субъективные «церебральные» симптомы – головные боли, головокружение, снижение работоспособности, настроения и памяти, что позволяло диагностировать проявления недостаточности мозгового кровообращения по общепринятым диагностическим критериям. Тяжесть нарушений нарастала по мере прогрессирования заболевания и развития ХЛС. Наиболее выраженные изменения были выявлены у больных 3 группы.

При морфологическом исследовании умерших больных ХОБЛ были выявлены структурные изменения артерий головного мозга. В результате исследований было установлено, что нарушения структуры церебральных артерий развиваются уже на ранних стадиях ХОБЛ и нарастают по мере прогрессирования заболевания и развития ХЛС. Во всех исследуемых группах отмечено увеличение толщины КИМ как за счет внутренней, так и средней оболочки артерий, соотношения интима/медиа за счет преимущественного утолщения внутренней оболочки. Наиболее значимые изменения толщины комплекса интима-медиа зарегистрированы в 3 группе больных ХОБЛ, в 1 группе отмечалась тенденция к увеличению данных

показателей, но они достоверно не отличались от значений в контрольной группе (рис. 4).

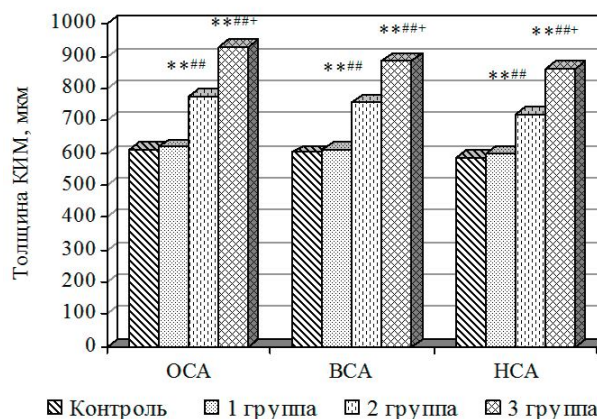


Рис. 4. Показатели толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий у пациентов с ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС по данным аутопсийного материала.

При оценке качественных морфологических показателей у больных 2 группы в сонных артериях преобладали процессы пролиферации, у больных 3 группы наряду с пролиферацией наблюдались склеротические изменения. При компенсированном ХЛС как во внутренней, так и средней оболочке ОСА, НСА, ВСА выявлено увеличение количества коллагеновых волокон, уплотнение структуры коллагена в подэндотелиальном слое на границе с внутренней эластической мембраной, пролиферация и гипертрофия гладкомышечных клеток (рис. 5).

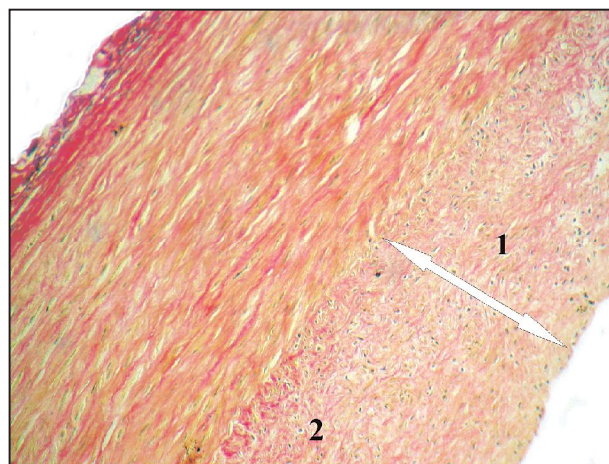


Рис. 5. Наружная сонная артерия. 2 группа. Окраска Ван-Гизон. Увеличение: 100. Утолщение внутренней оболочки (1), отложение коллагена в подэндотелиальном слое на границе с внутренней эластической мембраной (2).

При декомпенсированном ХЛС наряду с гипертрофией гладкомышечных клеток отмечались склеротические изменения средней оболочки артерий, во внутренней оболочке наряду с утолщением встречались участки истончения за счет склерозирования субэндотелиального слоя (рис. 6).

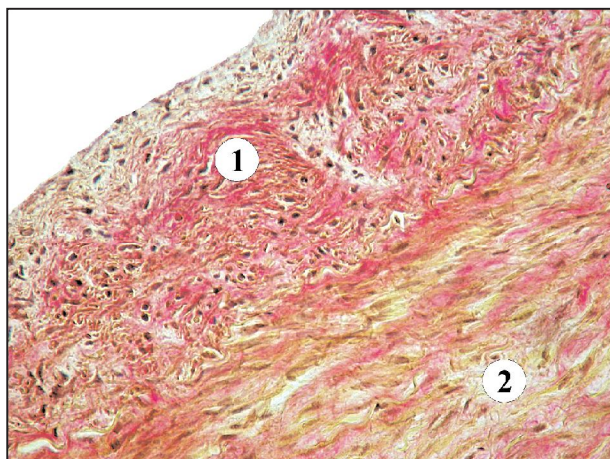


Рис. 6. Наружная сонная артерия, 3 группа. Окраска Ван-Гизон. Увеличение: 200. Склерозирование суб-эндотелиального слоя (1), гипертрофия гладкомышечных клеток (2).

Выявлялись изменения эластических структур в виде огрубения, разволокнения, деструкции и склерозирования внутренней эластической мембраны (рис. 7).

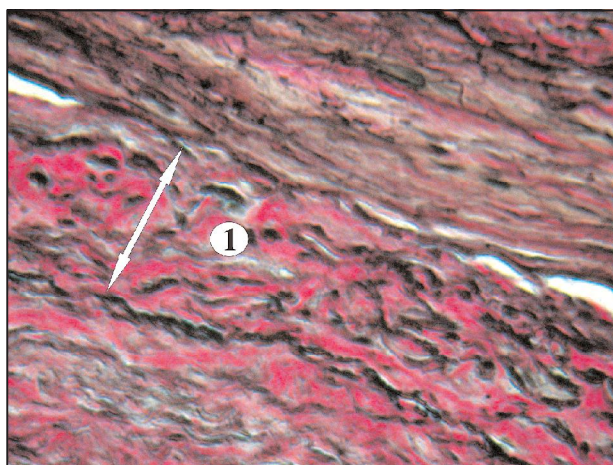


Рис. 7. Внутренняя сонная артерия, 3 группа. Окраска пикрофуксином и фукселином. Увеличение: 400. Утолщение, разволокнение, деструктуризация внутренней эластической мембраны с её склерозированием (1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у больных ХОБЛ происходит ремоделирование сосудистой системы головного мозга и нарушение церебральной гемодинамики. Функциональные и морфологические изменения в артериях головного мозга развиваются уже на ранних стадиях ХОБЛ, их тяжесть нарастает в процессе прогрессирования заболевания и развития ХЛС. Эти изменения могут значительно ограничивать адаптационные возможности сосудистой системы головного мозга, способствовать развитию и прогрессированию энцефалопатии, что значительно снижает качество жизни, ухудшает течение и прогноз заболевания, диктует необходимость назначения корректирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. №2. С.104–116.
2. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни легких / Б.И.Гельцер [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007. Т.144, №12. С.617–620.
3. Илькович М.М. «Айсберг» под названием ХОБЛ // Consilium Medicum. 2007. Экстравыпуск. С.13–14.
4. Крыжановский В.Л. Современные аспекты лечения легочной гипертензии и легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Мед. новости. 2005. №11. С.33–39.
5. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Л.М.Михалева [и др.] // Арх. патол. 2008. №1. С.35–37.
6. Пономарёв В.В. Неврологические нарушения в клинике внутренних болезней // Мед. новости. 2008. №7. С.41–45.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 240 с.
8. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease / V.Z.Dourado [at al.] // J. Bras. Pneumol. 2006. Vol.32, №2. P.161–171.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2008. URL: <http://www.goldcopd.com>
10. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD / S.Santos [at al.] // Eur. Respir. J. 2002. Vol.19. P.632–638.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. *Pul'monologiya* 2007; 2:104–116.
2. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., V.N. Kotel'nikov, Agafonova I.G., Luk'yanov P.A. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny* 2007; 144:617–620.
3. Il'kovich M.M. *Consilium Medicum* 2007; Ekstravy-pusk:13–14.
4. Kryzhanovskiy V.L. *Medsinskie novosti* 2005; 11:33–39.
5. Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Bykanova A.V., Samsonova M.V., Neklyudova G.G. *Arkhiv patologii* 2008; 1:35–37.
6. Ponomarev V.V. *Medsinskie novosti* 2008; 7:41–45.
7. Chuchalin A.G., editor. *Khronicheskaya obstruktiv-naya bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii* [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines]. Moscow: Atmosfera; 2007.
8. Dourado V.Z., Tanni S.E., Vale S.A., Faganello M.M., Sanchez F.F., Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32(2):161–171.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Dis-

ease (COLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2008. Available at: <http://www.goldcopd.com>.

10. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J., Melgosa T.,

Roca J., Rodriguez-Roisin R., Barbera J.A. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19:632–638.

Поступила 05.12.2011

Контактная информация

*Наталья Владимировна Лоскутова,
канд. мед. наук, доц. кафедры пропедевтики внутренних болезней,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

E-mail: nvloskutova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

*Natal'ya V. Loskutova,
Assistant professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

E-mail: nvloskutova@yandex.ru