

УДК 616.248:612.15/.235

А.Б.Пирогов, Ю.О.Крылова, И.Н.Лукьянов

**ПОКАЗАТЕЛИ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА В ЛЕГКИХ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Исследован характер и выраженность изменений параметров легочно-артериальной микроциркуляции и комплекса клинико-функциональных тестов у 139 больных бронхиальной астмой. Обсуждаются вопросы соответствия скинтиграфически определяемой картины легочного капиллярного кровотока клиническим и функциональным критериям оценки тяжести течения астмы. Изменения капиллярного кровообращения в малом кругу, в целом, соответствуют клинико-функциональным проявлениям астмы, но на ранних этапах болезни нарушения со стороны капиллярного кровотока в легких «опережают» функциональные изменения.

**SUMMARY**

A.B.Pirogov, Yu.O.Krylova, I.N.Lukianov

**CAPILLARY LUNG CIRCULATION VALUES BASED ON BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY EVALUATION**

We studied changes in lung microcirculation with the help of clinical and functional tests in 139 patients with bronchial asthma. We examined the correlation between scintigraphically revealed picture and functional criteria of asthma severity. Changes in lung capillary circulation correspond clinical and functional symptoms of asthma. However at early disease stages capillary circulation disturbances «overtake» functional changes.

Общепризнанным является мнение, что обструктивные нарушения у больных бронхиальной астмой (БА) сопровождаются картиной нарастающих морфофункциональных изменений легочных клеточных структур и усугублением нарушений эффективности их функционирования на всех уровнях респираторного тракта, включая легочную паренхиму и сосуды [1, 2, 3]. При этом, четко прослеживаются явно выраженные процессы дезинтеграции вентиляции и легочного кровотока с нарастанием комплекса гемодинамических расстройств малого круга кровообращения, в первую очередь со стороны микроциркуляторной системы, при

значительном перенапряжении кардиальных и респираторных механизмов газообмена в легких [6]. Этим фактом подчеркивается важность поиска ранних признаков адаптированности реакций легочной гемодинамики на микроциркуляторном уровне к начальным изменениям бронхиальной проходимости в начальной стадии развития БА, когда функциональное состояние структур воздухоносных путей и легочного микроциркуляторного русла подвергнуто нарушениям в наименьшей мере. В этой ситуации складываются относительно «благоприятные» условия для их эффективного контроля. Необходимость выполнения такого рода исследований продиктована недостаточностью работ, посвященных изучению закономерностей сохранения или потери адекватности реактивности легочного микроциркуляторного русла, как одного из основных звеньев газообмена в ответ на явные или скрыто протекающие изменения бронхиальной проходимости на различных этапах формирования БА. Следует отметить и отсутствие исследовательских сообщений об изучении особенностей функционального состояния капиллярного кровообращения в системе легочных артерий у больных БА со скрытыми нарушениями распределения вентиляции легких, когда диагностируются исходно нормальные показатели бронхиальной проходимости.

Цель исследования: оценка капиллярного кровотока в легких по результатам радионуклидных пульмоноангиосцинтиграфических исследований у больных бронхиальной астмой и анализ соответствия степени изменения легочной микроциркуляции клинико-функциональным критериям оценки тяжести течения астмы в период обострения заболевания.

**Материалы и методы исследования**

Комплексное клинико-функциональное обследование проведено у 139 больных неатопической персистирующей БА в фазу обострения заболевания (в табл. 1 обозначено \* – средние значение симптомов БА за время 7-дневного вводного периода при поступлении в клинику [7]). Возраст пациентов составлял от 20 до 55 лет (средний возраст  $39,51 \pm 1,27$  года), средняя продолжительность заболевания составила  $9,24 \pm 1,3$  года. Среди сопутствующей патологии наиболее

часто регистрировался хронический бронхит (82,7%) с преобладанием хронического простого (необструктивного) бронхита (77,0%). Обострения последних предшествовали регистрации первых приступов БА не менее  $5,6 \pm 1,7$  лет. У 24 больных (17,3%) выявлена патология верхних дыхательных путей (гайморит, хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический фронтит). Диагностика и оценка тяжести течения БА осуществлялась в соответствии с критериями GINA (2002) [4]. Легкое течение астмы отмечено у 38 (27,3%) больных, среднетяжелое – у 67 (48,2%) и тяжелое – у 34 (24,5%) пациентов. С учетом стандартных показателей состояния функции внешнего дыхания обследованные были разделены на 3 группы: I группа – 46 пациентов, у которых вентиляционная функция легких, тестируемая величинами объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), составила 80% и более от должных величин; II группа – 56 пациентов, у которых значения параметров ОФВ<sub>1</sub> регистрировались в диапазоне от 60 до 80%; III группа – 34 больных с показателями ОФВ<sub>1</sub> менее 60%. С учетом оценки степени тяжести течения БА на основании клинико-anamnestических данных в I группу были включены 26 больных с легкой и 20 – со среднетяжелой формой БА. Среди пациентов II группы регистрировались 12 – с легким и 47 – со среднетяжелым течением болезни. В III группу были внесены 34 больных тяжелой астмой. При оценке тяжести течения БА, исходя из основополагающих клинических критериев проявления болезни, учитывали: частоту и тяжесть приступов удушья, потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, наличие и характер одышки, кашля, хрипов, переносимость физических нагрузок в виде средней величины по шкале симптомов за сутки [7].

Нарушения гемодинамики малого круга на уровне микроциркуляторного русла у пациентов, включенных в исследование, были рассмотрены путем определения отдельных параметров перфузионной пульмоноангиосцинтиграфии. Последние были получены с использованием гамма-камеры МВ-9100 (ВР) путем болюсной инъекции микросфер альбумина человеческой сыворотки, меченных <sup>99m</sup>Tc (ТСК-5-<sup>99m</sup>Tc) [5]. Программой, разработанной для визуальной и количественной оценки получаемых статических пульмоноангиосцинтиграфических изображений, было предусмотрено определение функциональных резервных возможностей (ФРВ в %) легочно-капиллярного кровотока, перфузионного дефицита (ПД в %) и выраженности реакций вертикального градиента перфузии (ВГП в отн. ед.). Регистрация и обработка скинтиграфических изображений легких осуществлялась с использованием компьютерной системы «Сцинти» (Россия).

Функциональное обследование включало исследование вентиляционной функции легких по данным спирографии на аппарате «Ультраскрин» («Эрих Егер», Германия): определялась жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, л/с) и ОФВ<sub>1</sub> (л). Границы нормы и градации патологических отклонений

ОФВ<sub>1</sub> приведены в соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению БА [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistika 99 корпорации Stat Soft Inc.

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных анамнестических данных и клинико-функциональных проявлений симптомов БА в исследованных группах пациентов с различной степенью тяжести течения болезни позволил установить ряд характерных субъективных и объективных симптомов заболевания (табл. 1). Такие предикторные переменные как кашель, одышка, нечетко выраженные признаки эмфиземы выступают в качестве обязательных биомаркеров БА на фоне хронического бронхита. Их количественные выражения нарастают по мере увеличения степени тяжести БА и нарушений функции внешнего дыхания, верифицируя статистически достоверное ограничение показателей в виде неуклонного снижения бронхиальной проходимости при более выраженных клинических симптомах астмы. Важно отметить и тот факт, что в целом при легком течении астмы средние значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, были в пределах варианта условной «нормы». При БА среднетяжелой формы отмечались умеренные обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. При тяжелой степени болезни отклонения показателей функции внешнего дыхания были максимальными: одновременно с резкими обструктивными нарушениями имело место достоверное снижение ЖЕЛ, указывающее на формирование рестриктивных нарушений.

Установленные нами различные варианты отклонений биомеханики вентиляционной функции легких исследованных больных БА, особенно проявляющиеся в виде рестриктивных изменений, сопровождаются целой гаммой отклонений от «нормы» отдельных и комплекса параметров перфузионной пульмоноангиосцинтиграфической картины легочного кровотока. При визуальной интерпретации полученных скинтиграмм легких в первую очередь обращает на себя внимание тот факт, что практически у всех исследованных пациентов с той или иной частотой и степенью выраженности, имеют место нарушения легочной микроциркуляции в виде неравномерного очагово-диффузного распределения капиллярного кровотока пропорционально гипер- и/или гипопфиксации радиофармпрепарата в отдельных регионах легочного русла. У 125 (89,9%) больных параллельно снижению перфузии в различных областях и одновременно в пограничных отделах легкого прослеживалась картина усиления кровотока в микроциркуляторном русле в виде адаптивной реакции артериально-капиллярной системы. При этом указанная картина перераспределения микроциркуляции в правом легком диагностировалась у 76 (60,8%) пациентов, в левом – у 49 (39,2%). В основном такое «поведение» радиофармпрепарата на уровне легких прослеживалось в нижних регионарных зонах и в меньшей степени в средних и верхних легочных

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели у больных БА в различных группах (M±m)

Показатели	Легкое персистирующее течение БА	Среднетяжелое течение БА	Тяжелое течение БА
Приступы удушья днем, число/сут*	1,18±0,22 p <sub>1-2</sub> <0,05	4,14±1,16 p <sub>2-3</sub> <0,05	7,79±1,34 p <sub>1-3</sub> <0,001
Приступы удушья ночью или рано утром, число/сут*	-	0,88±0,18 p <sub>2-3</sub> <0,05	1,78±0,39
Потребность в бронхолитиках, доз/сут	1,12±0,44 p <sub>1-2</sub> <0,05	4,22±1,08 p <sub>2-3</sub> <0,05	9,84±1,39 p <sub>1-3</sub> <0,001
Дискомфорт в грудной клетке*	0,64±0,11 p <sub>1-2</sub> <0,05	1,65±0,47 p <sub>2-3</sub> <0,05	2,87±0,84 p <sub>1-3</sub> <0,01
Сухие хрипы*	0,21±0,03 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,64±0,11 p <sub>2-3</sub> <0,001	1,58±0,28 p <sub>1-3</sub> <0,001
Кашель*	0,27±0,04 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,92±0,21 p <sub>2-3</sub> <0,05	1,53±0,29 p <sub>1-3</sub> <0,001
Одышка*: максимальный уровень нагрузки	0,14±0,04 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,59±0,07	-
средний уровень нагрузки	-	0,67±0,09 p <sub>2-3</sub> <0,01	2,78±1,44
минимальный уровень нагрузки	-	-	0,4±0,11
Признаки эмфиземы	0	3 (7,9%)	9 (18,7%)
Показатели вентиляционной функции легких в % от должного:			
ЖЕЛ	84±4,74 p <sub>1-2</sub> <0,05	72,6±4,08 p <sub>2-3</sub> <0,01	56,2±4,02 p <sub>1-3</sub> <0,001
ФЖЕЛ	89±5,33 p <sub>1-2</sub> <0,05	75,4±4,11 p <sub>2-3</sub> <0,001	49,6±4,37 p <sub>1-3</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub>	80±4,28 p <sub>1-2</sub> <0,05	68,5±3,4 p <sub>2-3</sub> <0,001	36,6±3,05 p <sub>1-3</sub> <0,001
ПОС	83±3,42 p <sub>1-2</sub> <0,05	72,4±4,15 p <sub>2-3</sub> <0,01	52,35±4,29 p <sub>1-3</sub> <0,001
Суточная вариабельность ПОС, %	28,9±3,14 p <sub>1-2</sub> <0,01	40,8±4,73 p <sub>2-3</sub> <0,05	43,7±4,35 p <sub>1-3</sub> <0,001

сегментах. Указанные изменения имеют тенденцию к возрастанию по мере утяжеления течения заболевания. Так, у пациентов с легкой формой БА число случаев с так называемой «пятнистой» пульмоноангиосцинтиграфической картиной капиллярного кровотока (за счет очагов гипопфиксации и арадиоактивных зон) регистрируется несколько меньше, чем у пациентов среднетяжелой и тем более тяжелой астмой – 27 (71%), 62 (92,5%) и 34 (100%), соответственно. В целом перфузионный дефицит артериально-капиллярного русла (правого или левого легкого) за счет диффузного или мелкоочагового снижения регионарной перфузии у исследованных пациентов составил 5,4±0,18% с колебаниями от 3 до 15%. Как следовало ожидать, наибольшее число регистрируемых случаев выключения легочных сосудов из кровообращения наблюдалось среди лиц с тяжелой астмой, чем у больных с астмой средней степени тяжести (соответственно, 89,6 и 66,7% случаев). У обследованных больных с легким течением БА прослеживалась более благополучная картина фиксации радиофармпрепарата в правом и левом легком (снижение накопления индикатора имело

место у 11,6% больных).

Кроме того, нас интересовала не только картина характерных патофизиологических реакций легочного капиллярного кровотока у пациентов с различной степенью тяжести БА, но и выраженность изменений таких количественных показателей, как ПД, ВГП и ФРВ, характеризующих функциональное состояние микроциркуляторного русла в соответствии с показателями вентиляционной функции легких, тестируемой параметрами ОФВ<sub>1</sub> (табл. 2). Для этого мы определили статистические границы «нормы» (M±1,64 σ) полученных в ходе исследований указанных параметров, степень и характер их изменений (табл. 3). Отклонения от нормальных величин в диапазоне 1,65-3,0 σ рассматривали как умеренные нарушения артериальной микроциркуляции (I ст.), 3,0-5,0 σ – значительные (II ст.) и свыше 5,0 σ – резко выраженные (III ст.).

Оказалось, что в целом характер и степень выраженности перестройки показателей капиллярного кровотока в легких у больных БА нарастают по мере усугубления бронхиальной обструкции. При этом четко просматривалась следующая картина: чем ниже показатели ОФВ<sub>1</sub>, тем чаще регистрируются

Таблица 2

**Количество больных БА (в % по группам\*) с разной степенью изменения показателей легочной микроциркуляции в зависимости от градаций отклонений ОФВ<sub>1</sub>**

ОФВ <sub>1</sub> , %	Норма	I ст.	II ст.	III ст.
ПД, %				
>80 (норма) <sup>1</sup>	$\frac{25}{54,3}$	$\frac{21}{45,7}$	0	0
60-80 (умеренные нарушения) <sup>2</sup>	$\frac{11}{18,6}$	$\frac{10}{17,0}$	$\frac{14}{23,8}$	$\frac{24}{40,6}$
<60 (значительные нарушения) <sup>3</sup>	0	0	0	$\frac{34}{100}$
ВГП, отн. ед.				
>80 (норма) <sup>1</sup>	$\frac{17}{47,0}$	$\frac{29}{63,0}$	0	0
60-80 (умеренные нарушения) <sup>2</sup>	0	$\frac{9}{15,2}$	$\frac{21}{35,7}$	$\frac{29}{49,1}$
<60 (значительные нарушения) <sup>3</sup>	0	0	0	$\frac{34}{100}$
ФРВ, %				
>80 (норма) <sup>1</sup>	$\frac{46}{100}$	0	0	0
60-80 (умеренные нарушения) <sup>2</sup>	$\frac{18}{30,5}$	$\frac{7}{11,9}$	$\frac{12}{20,3}$	$\frac{22}{37,3}$
<60 (значительные нарушения) <sup>3</sup>	0	0	$\frac{2}{5,9}$	$\frac{32}{94}$

*Примечание:* в числителе – абсолютные значения, в знаменателе – в %; \*<sup>1, 2, 3</sup> – пациенты I, II и III группы, соответственно.

Таблица 3

**Границы «нормы» и градации отклонений от «нормы» показателей легочного капиллярного кровотока**

Показатели	Норма	I ст.	II ст.	III ст.
		<1,65 σ	1,65-3,0 σ	3,0-5,0 σ
ПД, %	<3,26	3,27-4,09	4,10-5,31	>5,32
ВГП, отн. ед.	0,79	0,80-0,89	0,90-1,04	>1,05
ФРВ, %	>53	53-46	45-37	<36

отклонения от «нормы» практически всех параметров легочной перфузии, и тем больше степень этих отклонений. Так, дисфункциональное состояние со стороны легочного капиллярного кровотока по мере снижения ОФВ<sub>1</sub> в наибольшей мере прослеживается в виде повышения частоты регистрации измененных величин ВГП (в 100% случаев). На этом фоне, в меньшей мере определяется частота нарушений показателей ПД (в 81,4% случаев) и тем более показателей ФРВ (в 69,5% случаев).

Отмечая довольно высокие различия показателей капиллярного кровотока по группам, сформированным по функциональным критериям оценки степени тяжести болезни (ОФВ<sub>1</sub>), мы обратили внимание на тот факт, что сниженные до I степени показатели ПД (45,7% больных) и ВГП (63,0% больных) находились в «нормальном» диапазоне величин ОФВ<sub>1</sub> (>80%). В данном случае ранние изменения кровообращения малого круга на микроциркуляторном уровне в виде перераспределения перфузии снизу вверх и редукции капиллярного кровотока в период обострения астмы, «опережают» функциональные нарушения бронхиальной проходимости. Таким образом, у больных БА в фазу обострения выявляются изменения со стороны отдельных параметров капиллярного легочного

кровотока уже на начальных стадиях болезни при отсутствии нарушений вентиляционной функции легких.

**Выводы**

1. Сцинтиграфически определяемые качественные и количественные показатели капиллярного кровотока в легких в целом соответствуют клиническим и функциональным проявлениям в период обострения астмы с большей частотой у больных с тяжелой степенью тяжести болезни.
2. Начальные нарушения параметров легочного микроциркуляторного русла регистрируются уже на ранних этапах клинически выявляемой бронхиальной астмы, «опережая» изменения функциональных показателей вентиляционной функции легких, определяемые величинами ОФВ<sub>1</sub>. На этом фоне возникает диссоциация вентиляционно-перфузионных отношений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Роль реопульмографии в оценке эффективности базисной терапии при бронхиальной астме [Текст]/ Ландышев Ю.С. [и др.]//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2004.-Вып.17.-С.45-48.
2. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе

[Текст]/М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.4.-С.6-11.

3. Роль микроциркуляции в развитии легочной гипертензии при неспецифических заболеваниях легких [Текст]/ Струков А.И. [и др.]//Кардиология.-1976.-№10.-С.18-23.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.; пер. с англ. [Текст]/под ред. А.Г.Чучалина.-М.: Атмосфера, 2002.-160 с.

5. Капиллярный кровоток в легких у больных

среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне стандартной базисной терапии [Текст]/ Пирогов А.Б. [и др.]//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2004.-Вып. 17.-С.29-34.

6. Бронхиальная астма [Текст]/А.Г.Чучалин.-М.: Русский врач, 2001.-144 с.

7. Сравнение флутиказона пропионата 1мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы [Текст]/Barnes N.C. [et al.]//Клиническая фармакология и терапия.-1996.-№4.-С.22-27.



УДК 616.24-002.2:616.233-008.8-07:611-018.7

Д.Е.Сурнин, А.Н.Одиреев

### ИССЛЕДОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РЕСНИЧЕК МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ И ВЯЗКОСТИ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО СОДЕРЖИМОГО У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН*

#### РЕЗЮМЕ

Выполнено комплексное исследование цилиарной активности мерцательного эпителия бронхов и вязкоэластических свойств трахеобронхиального содержимого у 92 больных ХОБЛ, установлена зависимость исследуемых параметров от степени тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса в бронхах.

#### SUMMARY

D.E.Surnin, A.N.Odireev

#### THE STUDY OF BRONCHIAL CILIATED EPITHELIUM MOTION ACTIVITY AND VISCOSITY OF TRACHEOBRONCHIAL CONTENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The study of bronchial ciliated epithelium activity and viscosity of trancheo-bronchial content in 92 patients with COPD has been carried out. Correlation between these parameters and severity of the disease and inflammation processes in bronchi has been established.

Одним из основных патофизиологических механизмов в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является нарушение дренажной функции бронхов и формирование мукоцилиарной недостаточности [12]. Адекватное функционирование мукоцилиарного транспорта, основного механизма местной защиты органов дыхания, зависит от вязкоэластических и адгезивных свойств трахеобронхиального секрета и цилиарной активности мерцательного эпителия (МЭ) трахеобронхиального дерева. Несостоятельность функционирования мукоцилиарной системы, возникающая в результате морфофункциональных нарушений в слизистой оболочке бронхов, является одной из причин неэффективного терапевтического контроля ХОБЛ. В

связи с этим, изучение морфофункциональных особенностей деятельности мукоцилиарной системы у больных ХОБЛ с целью обоснования терапевтических подходов коррекции бронхиальной обструкции с нашей точки зрения является актуальным.

Исследований собственно биения ресничек МЭ бронхов не так много [1, 4, 6]. В подавляющем большинстве работ исследуются реснички верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух, трахеи), часть работ проведена на лабораторных животных. Кроме того, в доступной нам литературе мы не встретили комплексной характеристики вязкоэластических свойств бронхиального секрета и двигательной активности ресничек МЭ бронхов, позволяющей оценить вклад каждого из исследуемых параметров в нарушение транспорта слизи. В основном в публикуемых работах использовался радиоаэрозольный метод исследования мукоцилиарного клиренса, демонстрирующий скорость движения слизи, что отражает довольно общую характеристику функционального состояния мукоцилиарной системы [2, 7].

Целью исследования явилось изучение особенностей функционирования ресничек мерцательного эпителия и вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета у больных ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса в бронхах.

#### Материалы и методы исследования

В период обострения заболевания в эндоскопическом отделении клиники ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН были обследованы 92 больных ХОБЛ (65 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст 47,2±1,9 года). Диагноз и степень тяжести заболевания и устанавливали исходя из характерного для данного заболевания анамнеза, типичных клинических симптомов [9]. Соответственно степени тяжести ХОБЛ пациенты