

Микрогемодициркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких

*Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск
e-mail: serdan028@mail.ru*

Реферат

Проведено исследование состояния микрогемодициркуляторного русла в слизистой оболочке бронхов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) методом эндобронхиальной лазерной доплерографической флоуметрии. Выявлены характерные нарушения кровотока в зависимости от тяжести течения ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эндобронхиальная микрогемодициркуляция.

Danilenko S. A., Landyshev Y. S.

Microhemocirculatory disorders in bronchial mucosa in patients with COPD

*The Amur State Medical Academy, Blagoveschensk
e-mail: serdan028@mail.ru*

Abstract

The study of microhaemocirculation in bronchial mucosa in patients with COPD was carried out by laser Doppler flowmetry. Specific blood flow disorders according to the severity of the course of COPD are revealed in comparison with healthy controls.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, endobronchial microhaemocirculation.

Введение

Распространенность ХОБЛ в общей популяции, по данным опубликованных обзоров и метаанализов, составляет около 7,6 % и 9–10 % среди людей старше 40 лет. В нашей стране, согласно усредненным данным, приводимым А. Г. Чучалиным, распространенность ХОБЛ составляет 1610,8 на 100 000 населения, однако эти данные не отражают в полной мере эпидемиологическую ситуацию в РФ. Расходы на лечение одного пациента в год составляют свыше 500 евро, что в условиях финансовой нестабильности требует новых подходов к вопросам диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [5, 7].

Смертность от ХОБЛ продолжает увеличиваться как в развитых, так и в развивающихся странах в связи с «постарением населения» и распространением табакокурения. [2] Все вышеизложенное позволяет отнести проблему заболеваний бронхолегочной системы и ХОБЛ в частности к одним из актуальнейших на сегодняшний день.

Лежащий в основе ХОБЛ хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве ведет к локальным нарушениям микрогемодициркуляции, гипоксии, которые, в свою очередь, способствуют нарастанию бронхиальной обструкции, гиперсекреции слизи, гипоксемии, прогрессированию дыхательной недостаточности. Данные патологические процессы, в свою очередь, обеспечивают постоянное поддержание воспаления. Таким образом, формируется своеобразный замкнутый круг, объясняющий полиорганность и невысокую эффективность медикаментозной терапии.

Согласно общепринятому определению, ХОБЛ характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока и разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов. Появление артериальной гипоксемии как одного из важнейших звеньев патогенеза ХОБЛ обусловлено целым рядом причин, важнейшим из которых является перестройка капиллярного звена. Воспаление, захватывающее собственную пластинку слизистой и подслизистый слой, характеризуется развитием отека эндотелия сосудов, ангиоматозом. Эмфизема, которая сопровождает ХОБЛ, ведет к редукции обширных участков капиллярного русла легких. Согласно ряду исследований, наблюдается коллагенизация капилляров в стенках вздутых альвеол, ведущая к образованию капиллярного блока. При прогрессировании ХОБЛ и развитии вторичной легочной гипертензии в стенках хрящевых бронхов происходит перестройка бронхиальных артерий по типу «закрывающихся» с выраженным сужением просвета за счет гиперплазии интимы, атеросклероза и гипертрофии мышечной оболочки сосудов [3, 4, 6, 8].

Ряд исследователей указывают на ранние нарушения перфузии легочной ткани при ХОБЛ, проявляющиеся диффузными и локальными нарушениями микроциркуляции, а также асимметрией перфузии. При этом у большинства пациентов показатели функции внешнего дыхания и рентгенологическая картина могут изменяться незначительно. Таким образом, роль микрогемодициркуляции в патогенезе ХОБЛ и необходимость динамической ее оценки не вызывает сомнений [1].

Тем не менее существующие методики исследования кровотока в микроциркуляторном звене, такие как конъюнктивальная биомикроскопия, капилляроскопия ногтевого ложа, перфузионная сцинтиграфия и пр., на сегодняшний день являются либо чрезвычайно трудоемкими и требующими сложной диагностической аппаратуры, либо недостаточно информативными. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) имеет неоспоримое преимущество перед другими методиками исследования микроциркуляции и позволяет оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком. Кроме того, эндобронхиальная установка зонда анализатора позволяет напрямую оценить состояние сосудистого русла трахеобронхиального дерева, что представляется довольно затруднительным при субкутанном расположении датчика.

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось изучение состояния системы микрогемодициркуляции слизистой оболочки бронхиального дерева при ХОБЛ, выявление наиболее характерных ее нарушений в зависимости от степени тяжести заболевания. Работа одобрена этическим комитетом ГОУ ВПО АГМА 17 декабря 2008 г.

Материалы и методы исследования

На базе специализированного пульмонологического отделения Амурской областной клинической больницы нами были обследованы 32 больных ХОБЛ в стадии обострения (25 мужчин, 7 женщин, средний возраст — 49,3±4,7 года, средняя продолжительность заболевания — 11,9±3,4 года, стаж курения — 21,0±4,7 года, ИКЧ — 31,4±6,0 пачка/лет), получающих стандартную терапию. Диагноз устанавливался согласно общепринятым критериям ERS и GOLD 2007. Легкое течение заболевания отмечено у 11 пациентов (7 мужчин, 4 женщины, средний возраст — 47±5,6 года, средняя продолжительность заболевания — 10,4±2,4 года, стаж курения — 19,4±4,7 года, ИКЧ — 30,1±5,7 пачка/лет, ОФВ1 85,4±4,8 л/сек, ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7), течение средней тяжести у 11 (9 мужчин, 2 женщины, средний возраст — 50±6,7 года, средняя продолжительность заболевания — 12,1±5,2 года, стаж курения — 20,8±7,1 года, ИКЧ — 31,4±5,3 пачка/лет, ОФВ1 68,7±9,4 л/с, ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7), и тяжелое у 10 пациентов (9 мужчин, 1 женщина, средний возраст — 51±5,1 года, средняя продолжительность заболевания — 12,4±3,7

года, стаж курения — 21,3±5,2 года, ИКЧ — 31,8±6,2 пачка/лет, ОФВ1 — 41,7±7,6 л/с, ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7). Контрольную группу составили 19 практически здоровых некурящих добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Всем пациентам, помимо стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, выполнялась лечебно-диагностическая фибробронхоскопия с одновременным проведением лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Москва). Зонд анализатора располагали на 1 см выше шпоры правого верхнедолевого бронха, запись ЛДФ-грамм проводили в положении пациента сидя в течение 3 минут. Оценивались параметр микрогемодициркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение ПМ (σ), коэффициент вариации (Kv), амплитуды (A) колебаний в эндотелиальном (Э), нейрогенном (Н), миогенном (М), дыхательном (Д) и кардиальном (С) диапазонах, рассчитываемых с помощью вейвлет-преобразования. Запись ЛДФ-грамм выполнялась при поступлении в стационар и перед выпиской после курса терапии. Статистический анализ результатов производился при помощи программы Statistica v. 6.0. (StatSoft Inc., 1984 – 2001). Вид распределения количественных признаков устанавливался согласно критерию Шапиро – Уилка. Определение значимых различий между двумя независимыми выборками проводилось по U -критерию Манна – Уитни. Сравнения трех независимых выборок по количественному признаку выполнялись методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Крускала – Уоллиса, с последующим проведением множественных сравнений критерием Данна. Для сравнения двух зависимых выборок применяли тест согласованных пар Уилкоксона. Наличие связей между явлениями устанавливалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий групп был принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждения

В период обострения ХОБЛ уже при легком течении заболевания отмечается выраженное нарушение эндобронхиальной микрогемодициркуляции, проявляющееся достоверным снижением ПМ ($p<0,01$) при сохраненной и даже несколько повышенной вазомоторной активности (увеличение показателей σ и Kv). (табл. 1). Данные изменения могут быть расценены как компенсаторные. Кроме того, при проведении вейвлет-анализа отмечено некоторое снижение амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне с одновременным увеличением в нейрогенном, миогенном, дыхательном и кардиальном диапазонах ($p<0,05$). С утяжелением течения ХОБЛ патологические изменения в микрогемодициркуляторном звене слизистой бронхов прогрессируют. Так, при средне-тяжелой ХОБЛ на фоне еще большего снижения ПМ ($p<0,001$) наблюдается одновременное уменьшение вазомоторной активности, что говорит об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов.

Таблица 1

Показатель	Клинические группы			
	контроль (n=19)	легкое течение (n=11)	средняя тяжесть (n=11)	тяжелое течение (n=10)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	21,4±4,8, P1**	17,4±5,2, P1***, P2*	14,4±4,9, P1***, P2*
σ, ПЕ	10,7±0,5	11,8±1,6	10,2±1,3	6,1±1,7, P1*, P2*
Kv, %	13,8±1,2	38,6±5,9, P1**	50,1±6,2, P1**, P2**	44,8±6,4, P1**, P2*
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,2±1,1	2,5±0,5, P1*, P2*	2,0±0,6, P1***, P2*
Ан, ПЕ	3,2±0,7	3,9±0,9, P1*	3,1±0,3, P2*	2,3±0,5, P1*, P2*
Ам, ПЕ	3,6±0,8	5,9±1,5, P1*	3,2±1,6, P2*	2,1±0,7, P1*, P2*
Ад, ПЕ	3,7±0,5	5,4±1,6, P1*	4,3±0,9	2,9±1,1, P1*, P2*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	4,1±1,2, P1*	3,3±0,8, P2*	1,9±0,8, P1**, P2*

Примечания: ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение + среднее квадратичное отклонение; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — уровень достоверности различий между показателями P1 — основных и контрольной групп, P2 — подгрупп основной группы.

Происходит снижение амплитуд колебаний во всех диапазонах, преимущественно в эндотелиальном ($p < 0,05$), свидетельствующее о длительно имеющемся сосудистом спазме на фоне недостаточной вазодилатирующей функции эндотелиоцитов. Данные изменения, вероятно, обусловлены длительно текущим хроническим воспалительным процессом с грубыми биохимическими и метаболическими сдвигами. Типичными изменениями в микрососудистом звене бронхов при тяжелом течении ХОБЛ явились значительное нарушение перфузии ($p < 0,001$) в сочетании с низкой вазомоторной активностью ($p < 0,05$), проявляющиеся выраженным спазмом сосудов, стазом и включением в кровоток дополнительных шунтирующих путей, что характеризовалось уменьшением ПМ, σ на фоне достоверного снижения Аэ, Ан, Ам и Ас. Проведенный корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь между показателями ОФВ1 и ПМ ($r = 0,64$, $p < 0,01$), а также ОФВ1 и амплитудами колебаний в эндотелиальном ($r = 0,52$, $p < 0,001$), нейrogenном ($r = 0,38$, $p < 0,01$) и миогенном ($r = 0,29$, $p < 0,05$) диапазонах у больных ХОБЛ. Обратная корреляционная зависимость выявлена между ИКЧ и ПМ ($r = 0,36$, $p < 0,01$), ИКЧ и Аэ ($r = 0,41$, $p < 0,01$), а также стажем курения и ПМ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), стажем курения и Ам ($r = 0,31$, $p < 0,05$), стажем курения и Ан ($r = 0,36$, $p < 0,05$), что говорит о важнейшей роли курения в нарушении локальной гемодинамики слизистой бронхов и, следовательно, развитии воспаления, характерного для ХОБЛ.

На фоне проводимого лечения, несмотря на некоторое увеличение основных параметров микро-

гемодиализации, восстановление нормального кровотока не было зарегистрировано. Так, в группе пациентов с легким течением ХОБЛ сохранялись низкие значения ПМ ($p < 0,01$) на фоне повышения амплитуд колебаний в миогенном и кардиальном диапазонах. Среднетяжелое течение заболевания сопровождалось более стойкими, сохраняющимися после терапии нарушениями в системе микрогемодиализации ($p < 0,001$). При тяжелом течении ХОБЛ даже на фоне длительного лечения имелись грубые гемодинамические сдвиги в слизистой оболочке бронхов, проявляющиеся снижением ПМ ($p < 0,001$), амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне. (табл. 2).

Выводы

Таким образом, эндобронхиальная установка световода лазерного анализатора позволяет оценить состояние микрогемодиализаторного звена непосредственно в слизистой трахеобронхиального дерева, что позволяет более точно диагностировать имеющиеся нарушения и влияние различных физиологических механизмов на регуляцию сосудистого тонуса.

Изменения в микрогемодиализаторном звене слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ носят частично обратимый характер и зависят от тяжести течения патологии. На фоне проводимой стандартной патогенетической терапии даже при легком течении заболевания не происходит полного восстановления основных параметров кровотока, что диктует необходимость поиска новых лекарственных средств, улучшающих микрогемодиализацию.

Таблица 2

Показатель	Клинические группы			
	контроль (n=19)	легкое течение (n=11)	средняя тяжесть (n=11)	тяжелое течение (n=10)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	28,3±6,0, P1**, P3**	19,1±3,0, P1***, P2*, P3*	18,4±1,8, P1***, P2*, P3*
σ, ПЕ	10,7±0,5	10,3±2,1, P3*	9,6±1,1, P1*, P2*, P3*	9,7±2,0
Kv, %	13,8±1,2	28,8±4,7, P1*, P3*	39,2±7,4, P1**, P2*, P3*	55,2±5,4, P1**, P2**, P3*
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,3±0,7	3,2±1,2, P3*	2,6±0,9, P1*, P2*, P3*
Ан, ПЕ	3,2±0,7	3,7±0,6, P1*	3,3±1,1	2,9±1,2, P2*, P3*
Ам, ПЕ	3,6±0,8	4,4±0,9, P1*, P3*	3,5±0,8, P2*	3,1±0,2, P2*, P3*
Ад, ПЕ	3,7±0,5	5,1±1,5, P1*	4,5±0,5, P1*, P2*	4,7±0,3, P1*, P3*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,0±0,9, P3*	3,5±0,5, P1*	2,9±1,5, P1*, P2*, P3*

Примечания: ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение + среднее квадратичное отклонение; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — уровень достоверности различий между показателями P1 — основной и контрольной групп после терапии, P2 — подгрупп основной группы после терапии, P3 — соответствующих подгрупп основной группы до и после терапии соответственно.

Литература

- Амосов, В. И. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. И. Амосов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — Т. 4. — № 15. — С. 41–45.
- Игнатъев, В. А. Хроническая обструктивная болезнь легких : эпидемиология и экономический ущерб / В. А. Игнатъев, О. Н. Титова, О. И. Гуляева // Вестник С.-Петербур. ун-та. Сер. II. Вып. 4. — 2007. — С. 37–46.
- Изаксон, Э. О патологоанатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозных процессах в легких / Э. Изаксон // Пульмонология. — 2005. — № 4. — С. 41–52.
- Ландышева, И. В. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите / И. В. Ландышева [и др.]. — Благовещенск : Зея, 2008. — 176 с.
- Чучалин, А. Г. Белая книга. Пульмонология. Россия. 2003 / А. Г. Чучалин. — М., 2003. — 286 с.
- Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. Г. Чучалин. — М. : Атмосфера, 2008. — 568 с. — (Серия монографий Российского респираторного общества).
- Nielsen, R. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway : results from the BOLD study / R. Nielsen [et al] // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 850–857.
- Rabe, K. F. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : GOLD executive summary / K. F. Rabe [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2007. — Vol. 176. — P. 532–555.