Передовая статья

УДК 616.233 : 616.1 :616.1/.4

Ю.С. Ландышев[1], В.В. Войцеховский[1], Н.А. Щербань[2], Е.Л. Лазуткина[1], Е.С. Кравец[1], С.А. Даниленко[1], Е.А. Гладун[3], С.И. Ткачева[3], Л.И. Каленбет[3]

ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Амурская государственная медицинская академия[1], 675013, ул. Горького, 95, тел.: 8(416) 52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова[2], 197101, ул. Л. Толстого, 6/8, г. Санкт-Петербург; Амурская областная клиническая больница[3], ул. Воронкова, 26, г. Благовещенск

Система эндобронхиальной микрогемоциркуляции играет важную роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в легких и бронхах, однако остается недостаточно изученной, что во многом обусловлено отсутствием адекватных методов исследования ее состояния [10]. С этих позиций поиск и внедрение новых технологий диагностирования микрогемоциркуляторных нарушений непосредственно в стенке бронхов является весьма актуальным. В последние годы в клинической медицине широкое применение получил неинвазивный метод оценки состояния микроциркуляции крови посредством лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5]. Данный метод дает возможность получать объективную информацию о характере тканевой перфузии в реальном масштабе времени, проводить мониторинг выявляемых расстройств кровотока, анализировать регуляторные механизмы, контролирующие микрогемодинамику [5, 9]. Разработка и внедрение новой технологии тестирования микроциркуляторных нарушений непосредственно в слизистой оболочке бронхиального дерева легла в основу комплексной работы сотрудников кафедры госпитальной терапии АГМА и Амурской областной клинической больницы.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с наиболее распространенными болезнями органов дыхания: бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и заболеваниями, сопровождающимися выраженным иммунодефицитом и частыми бронхолегочными осложнениями, — гемобластозами и хронической болезнью почек (ХБП).

Больные БА (93 чел.) были разделены на три группы: I группа (24 чел.) — больные с легким персистирующим

Резюме

В статье кратко представлены и обобщены данные, полученные при изучении микроциркуляторного русла бронхов у больных бронхиальной астмой, ХОБЛ, хроническим лимфолейкозом, хроническим миелолейкозом, множественной миеломой, хронической болезнью почек с использованием метода эндобронхиальной лазерной допплеровской флоуметрии. Анализируется роль различных факторов, воздействующих на систему микрогемоциркуляции, в развитии выявленных нарушений.

Ключевые слова: **эндобронхиальная микрогемоциркуляция, лазерная допплеровская флоуметрия.**

Y.S. Landyshev, V.V. Voycechovskiy, N.A. Scherban, E.L. Lazutkina, E.S. Kravets, S.A. Danilenko, E.A. Gladun, S.I. Tkacheva, L.I. Kalenbet

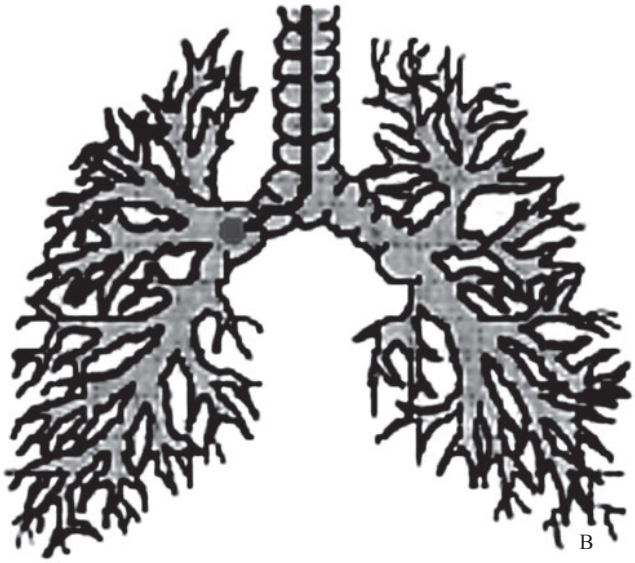
ENDOBRONCHIAL MICROCIRCULATION IN INTERNAL ORGANS DISEASES

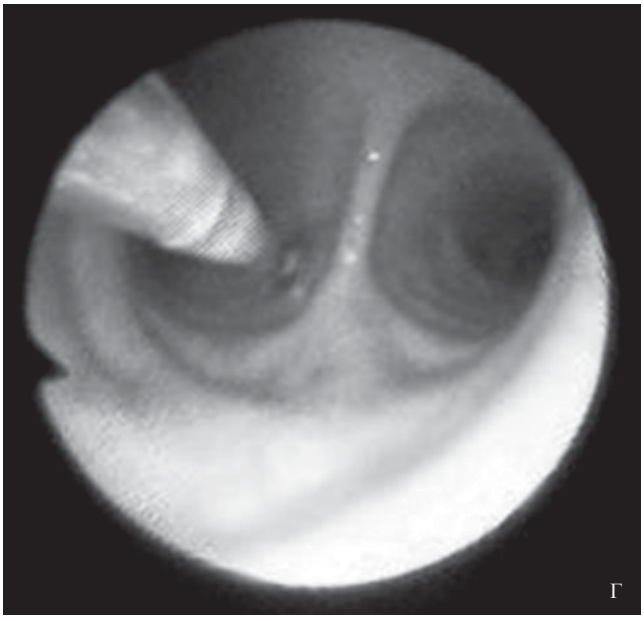
Amur state medical academy, Blagoveshchensk; Sankt-Petersburg state medical university named after Pavlov, S-Petersburg; Amur Regional Hospital, Blagoveshchensk

Summary

The article summarizes the data obtained while studying the microvasculature in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic lympholeukemia, chronic myeloleukemia, multiple myeloma, chronic kidney disease using the method of endobronchial laser Doppler flowmetry. The role of various factors affecting the system of microcirculation in the development of the diseases.

Key words: **endobronchial microcirculation, laser doppler flowmetry.**





Лазерная допплеровская флоуметрия. А — лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП "Лазма", г. Москва), Б — введение световода в биопсийный канал фибробронхоскопа, В-Г — установка световода на слизистой оболочке правого верхнедолевого бронха

течением БА, II группа (39 чел.) — больные со среднетяжелым течением БА, III группа (30 чел.) — больные с тяжелым персистирующим течением БА. Среди больных БА женщин — 53 (56%), мужчин — 40 (44%). Средний возраст составил 34±3,2 г.

102 пациента с ХОБЛ были разделены на следующие группы: I — 19 больных с легким течением, II — 28 чел. со среднетяжелым течением, III — 31 больной с тяжелым течением, IV — 24 больных с крайне тяжелым течением ХОБЛ. Мужчин — 76 чел. (74,5%), женщин — 26 (25,5%). Средний возраст больных составил 47,3±3,1 г.

Распределение больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ): I группа — 10 пациентов с лейкоцитозом в периферической крови менее 50×10^9/л и II группа — 15 пациентов с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 100 до 850×10^9/л. Мужчин — 13 чел. , женщин — 12. Средний возраст составил 58±3,7 лет.

Больные хроническим миелолейкозом (ХМЛ) обследованы при первичной диагностике гемобластоза, до начала терапии иматинибом: I группа — 8 пациентов с лейкоцитозом в периферической крови менее 50×10^9/л и II группа — 17 пациентов с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 50 до 400×10^9/л. Мужчин — 14, женщин — 11. Средний возраст 42±2,5 г.

При распределении больных множественной миеломой (ММ) на группы использовали классификацию B. Durie и S. Salmon (1975). I группу составили 10 больных с IA и IIA стадиями ММ, II группу — 10 чел. в IIIA стадии заболевания, III группу — 10 пациентов, у которых на момент диагностики ММ имела место почечная недостаточность (ХПН). Мужчин — 14, женщин — 16 чел. Средний возраст пациентов составил 56±3,5 г.

По группам были распределены 48 больных хронической болезнью почек (ХБП) согласно классификационным критериям ХБП, предложенным NKF: I группа сформирована из 9 пациентов с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина составил > 90 мл/мин); II группа (клиренс креатинина 89-60 мл/мин) — 10 чел.; III группа (клиренс креатинина 59-30 мл/мин) — 12 чел.; IV группа (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) — 9 чел.; V группа (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) — 8 пациентов. Мужчин среди пациентов с ХБП было 30, женщин — 28.

Таблица 1

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой

Показатель	Клинические группы			
	контроль (n=20)	I группа (n=24)	II группа (n=39)	III группа (n=30)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	75,5 (68,0/91,1)	46,8 (42,3/72,8)*	45,7 (25,4/68,4)***
σ, ПЕ	10,7±0,5	9,4 (8,2/10,3)*	11,8 (8,6/12,7)***	10,3 (5,4/16,8)
Kv, %	13,8±1,2	12,4 (9,3/15,1)	19,7 (14,1/24,9)*	22,8 (21,0/25,5)
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	7,3±1,1*	8,2 (7,4/10,4)*	11,8 (9,8/12,8)*
Ан, ПЕ	3,2±0,7	4,3±1,4	2,7 (2,1/6,7)	9,5 (1,7/11,9)
Ам, ПЕ	3,6±0,8	3,9±0,6***	2,3 (2,1/5,2)**	11,3 (1,9/12,8)
Ад,ПЕ	3,7±0,5	4,3±0,7*	5,1±1,5*	6,8 (2/8,1)***
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,6±0,6	2,1 (1,7/3,6)**	2,5 (1,7/4,3)

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 2

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ХОБЛ

Показатель	Клинические группы				
	контроль (n=20)	I группа (n=19)	II группа (n=28)	III группа (n=31)	IV группа (n=24)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	21,4±4,8**	17,4±5,2***	14,4±4,9***	13,8±3,8***
σ, ПЕ	10,7±0,5	11,8±1,6	10,2 (9,6/10,5)	6,1±1,7*	5,9 (5,7/6,5)*
Kv, %	13,8±1,2	38,6±5,9**	50,1 (16,7/62,4)**	44,8 (6,4/61,1)**	45,2±5,4**
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,2±1,1	2,5 (1,9/3,6)*	2,09 (1,6/3,2)***	2,0±0,5***
Ан, ПЕ	3,2±0,7	3,9±0,9*	3,2 (2,1/5,95)	2,3±0,5*	2,1±0,7*
Ам, ПЕ	3,6±0,8	5,9±1,5*	3,2±1,6	2,1±0,7*	2,3 (1,9/3,0)*
Ад, ПЕ	3,7±0,5	5,4±1,6*	4,3 (2,0/5,3)	2,9 (2,2/6,2)*	3,4±0,8*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	4,1±1,2*	3,3±0,8	1,9 (1,4/2,4)**	1,7±0,4**

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации, А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

Контрольную группу составили 20 чел., аналогичных по полу и возрасту обследуемым больным, без сопутствующих болезней легких, крови и почек.

Диагностическая фибробронхоскопия проводилась с использованием фибробронхоскопа «Olympus» (Япония). Лазерная допплеровская флоуметрия проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 («Лазма», г. Москва). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха (рисунок). Производили запись допплерограмм в течение 3 мин при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507WL) (рисунок). Оценивали следующие показатели ЛДФ: ПМ — параметр микрогемоциркуляции (характеризует состояние перфузии тканей); σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; показатели активных факторов контроля, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции, модулирующих поток крови со стороны сосудистой стенки, и реализующиеся через ее мышечный компонент: Аэ — амплитуду колебаний в эндотелиальном диапазоне (обусловлена метаболической активностью эндотелия сосудов к выработке оксида азота), Ан — амплитуду колебаний в нейрогенном диапазоне (обусловлена симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловенулярных анастомозов), Ам — амплитуду колебаний в миогенном диапазоне (характеризует состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло); и пассивные факторы ЛДФ-граммы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции: Ад — амплитуду колебаний в дыхательном диапазоне (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен), Ас — амплитуду колебаний в кардиальном диапазоне (пульсовая волна со стороны артерий), рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [7].

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Statistica v. 6.0. (StatSoft Inc., 1984-2001). Вид 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, а параметры, не имеющие нормального распределения, — медианой, нижним и верхним квартилем. Определение значимых различий между двумя независимыми выборками проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Сравнение трех независимых выборок по количественному признаку выполнялось методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Краскела-Уоллиса, с последующим проведением множественных сравнений с помощью критерия Данна. Для сравнения двух зависимых выборок применяли тест согласованных пар Уилкоксона. Наличие связей между явлениями устанавливалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs). Уровень p<0,05 определяли как статистически значимый.

Таблица 3

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных хроническим лимфолейкозом

Показатель	Клинические группы		
	контроль	больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $<50\times10^9$/л (n=10)	больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $>100\times10^9$/л (n=15)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	63,85±7,7	26,81±2,5***
σ, ПЕ	10,7±0,5	12,4±0,7	9,21±0,7
Kv, %	13,8±1,2	20±3	33,23±4,7***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	2,9±0,3	4,07±0,35
Ан, ПЕ	3,2±0,7	2,84±0,22	4,5±0,44
Ам, ПЕ	3,6±0,8	5,7±0,7	3,8±0,3
Ад, ПЕ	3,7±0,5	3,73±0,25	2,5±0,2*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,24±0,25	2,18±0,18**

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 4

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных хроническим миелолейкозом

Показатель	Клинические группы		
	контроль	больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $<50\times10^9$/л (n=8)	больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $>50\times10^9$/л (n=17)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	68,5±7,0	49,32±6,93**
σ, ПЕ	10,7±0,5	14,4±0,9	14,37±3,15
Kv, %	13,8±1,2	19,9±0,6	34,59±9,88***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,3±0,35	3,7±0,6
Ан, ПЕ	3,2±0,7	2,9±0,4	3,5±0,5
Ам, ПЕ	3,6±0,8	4,4±0,5	5,7±1,8
Ад, ПЕ	3,7±0,5	3,5±0,3	2,6±0,7*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,1±0,3	2,43±0,6**

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение

У всех больных БА показатель ПМ достоверно уменьшался по мере нарастания тяжести течения заболевания (табл. 1). Корреляционный анализ установил статистически значимые зависимости между ПМ и длительностью заболевания — Rs=-0,63, (p<0,000001), тяжестью обострения — Rs=-0,59 (p<0,000001), интенсивностью воспаления в бронхах — Rs=-0,39 (p=0,000080), выраженностью бронхиальной обструкции — Rs=0,36 (p=0,000281), степенью тяжести дыхательной недостаточности — Rs=-0,27 (p=0,008267), ухудшением гемореологических параметров кровотока — Rs=-0,38 (p=0,000215). В подавляющем большинстве случаев происходило снижение значений σ и Kv, что указывало на неэффективность тканевой перфузии, особенно при тяжелом течении БА (табл. 1). Отмечено достоверное повышение амплитуд колебаний в Э-диапазоне по мере нарастания тяжести течения БА, которое косвенно свидетельствовало о гиперпродукции оксида азота в дыхательных путях (табл. 1). У пациентов I группы преобладало умеренное увеличение амплитуд колебаний в Н-диапазоне, которое указывало на снижение периферического сопротивления артериол и развитие артериолярной вазодилатации. Во II группе, напротив, доминировало снижение показателей Ан, что характеризовало усиление тонического сокращения артериолярного звена микрогемоциркуляторного русла. При тяжелом течении БА установлен максимальный разброс величин Ан — у 40,0% пациентов наблюдалось уменьшение нейрогенной активности (в 1,9 раза), в то время как у 60,0%, напротив, ее увеличение (в 3,5 раза). При проведении корреляционного анализа выявлено, что длительность БА способствовала прогрессированию артериолярной вазодилатации — Rs=0,62 (p<0,001). Изменения функции внешнего дыхания — Rs=-0,23 (p=0,022438) и показателей газового состава крови Rs=0,25 (p=0,013427) — оказывали влияние на нейрогенный тонус резистивных микрососудов. Амплитуды миогенных колебаний зависели от тяжести течения БА (p=0,030).

В I группе у большинства пациентов отмечалось умеренное расслабление прекапилляров. По мере нарастания тяжести течения заболевания прогрессировало снижение их тонуса, способствующее нарушению регуляции поступления крови в нутритивное русло. Однако у 28 (71,8%) пациентов II группы и 14 (46,7%) больных III группы было, напротив, отмечено усиление тонуса прекапилляров, также препятствующее адекватному кровотоку. Амплитуды колебаний в Д-диапазоне повышались по мере увеличения тяжести течения БА, это демонстрировало возрастание емкостной функции венулярного звена микроциркуляторного русла. Ад коррелировали с воспалительным процессом в дыхательных путях — Rs=0,47 (p=0,000589), длительностью БА — Rs=0,30 (p=0,002545), тяжестью обострения — Rs=0,43 (p=0,001065), степенью бронхиальной обструкции — Rs=-0,26 (p=0,010489), нарушениями газового состава крови — Rs=0,29 (p=0,011059) и гемореологии — Rs=0,35 (p=0,000232). У пациентов I группы не выявлено достоверных, по сравнению с контролем, различий амплитуд в С-диапазоне. У преобладающего большинства — 25 (64,1%) больных II группы — амплитуды кардиальных волн оказались ниже контрольных величин — 1,7±0,45 (p<0,000001), что свидетельствовало об усилении тонуса резистивных сосудов и уменьшении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. В III группе у 14 (46,7%) больных установлен достоверный рост Ас — 4,4 (4,1/5,2) ПЕ (p=0,000029), характеризующий расслабление артериолярного звена микроциркуляторного русла. Противоположные изменения наблюдались у 16 (53,3%)

Таблица 5

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных множественной миеломой

Показатель	Клинические группы			
	контроль (n=20)	I группа (n=10)	II группа (n=10)	III группа (n=10)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	69,6±5	42,51±3,1***	17,85±2,2***
σ, ПЕ	10,7±0,5	10±0,4	12,22±2,0	5,85±0,2***
Kv, %	13,8±1,2	12,6±1,1	26±3,0***	32,75±4,7***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,7±0,2	2,5±0,13**	2,3±0,18***
Ан, ПЕ	3,2±0,7	2,9±0,5	2,7±0,26	2,0±0,16
Ам, ПЕ	3,6±0,8	3,4±0,5	5,4±0,8	2,77±0,2
Ад, ПЕ	3,7±0,5	3,7±0,4	4,4±0,5	2,63±0,16
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,2±0,3	2,5±0,13*	1,46±0,13***

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 6

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных хронической болезнью почек

Показатель	Клинические группы					
	контроль (n=20)	I группа (n=9)	II группа (n=10)	III группа (n=12)	IV группа (n=9)	V группа (n=8)
ПМ, ПЕ	82,3 ±5,3	42,6 ±3,1**	28,4 ±1,5***	23,6 ±2,5***	16,6 ±3,4***	18,2 ±2,6***
σ, ПЕ	10,7 ±0,5	10,3 ±0,6	10,1 ±0,8	9,6 ±1,1*	8,4 ±0,9*	9,1 ±1,8*
Kv, %	13,8 ±1,2	26,4 ±1,6**	36,5 ±0,3*	41,2 ±1,8**	53,9 ±1,2***	52,8 ±3,2**
Аэ, ПЕ	3,9 ±0,4	3,2 ±0,5*	3,1 ±0,3*	2,2 ±0,4**	2,1 ±0,6**	1,9 ±0,7***
Ан, ПЕ	3,2 ±0,7	3,1 ±0,6	2,8 ±0,8*	2,1 ±0,7**	1,8 ±0,4**	2,1 ±0,6*
Ам, ПЕ	3,6 ±0,8	3,3 ±0,6	3,2 ±0,8*	3,1 ±0,6*	2,3 ±0,2*	2,2 ±0,5*
Ад, ПЕ	3,7 ±0,5	3,1 ±0,7	2,3 ±0,4*	2,1 ±0,7**	1,2 ±0,4***	1,7 ±0,6***
Ас, ПЕ	3,4 ±0,4	2,3 ±0,5*	1,2 ±0,6**	0,9 ±0,3***	0,8 ±0,2***	0,5 ±0,4***

Примечания. ПМ — параметр микрогемоциркуляции; σ — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации; А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; ПЕ — перфузионные единицы; среднее значение+среднее квадратичное отклонение; медиана (нижний квартиль/верхний квартиль); * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05 — уровни достоверности различий между показателями основных групп и контрольной (использован критерий Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений - критерий Данна). Анализ вида распределения признаков проводился по критерию Шапиро-Уилка.

обследованных III группы, где амплитуды характеризовались, напротив, низкими значениями — 1,7±0,44 ПЕ (p=0,000001). После проведенного лечения обострений БА, несмотря на тенденцию к улучшению, не отмечено нормализации показателей ЛДФ-граммы [4].

При анализе флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у больных ХОБЛ в период обострения выявлено достоверное снижение среднестатистических значений ПМ по мере нарастания тяжести заболевания в 3,8-5,9 раза (p<0,01) (табл. 2). Это характеризовало снижение тканевой перфузии, которое во многом определялось длительностью ХОБЛ (Rs=-0,71; p<0,0001), тяжестью обострения, длительностью и интенсивностью курения (Rs=-0,36, p=0,0007; Rs=-0,28, p<0,05), а также нарушением функции внешнего дыхания и газового состава крови. С нарастанием тяжести заболевания происходило снижение значений среднего квадратичного отклонения, что указывало на неэффективность тканевой перфузии у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. При изучении ритмических составляющих колебаний кровотока было отмечено снижение значений Аэ по мере прогрессирования заболевания при сохранности их у лиц с легкой ХОБЛ. Данный факт косвенно указывает на снижение выработки оксида азота в дыхательных путях.

Корреляционный анализ установил, что воспаление в слизистой оболочке бронхов на фоне длительного и интенсивного курения снижало метаболическую активность микроваскулярного эндотелия. Степень ограничения воздушного потока и тяжесть ДН также тесно взаимосвязаны с показателями Аэ — Rs=0,52 (p<0,001) и Rs=-0,24 (p<0,01). При анализе нейрогенной активности микрососудов отмечено уменьшение значений Ан с утяжелением ХОБЛ. У пациентов с легким течением доминировало умеренное увеличение амплитуд колебаний в Н-диапазоне, у больных со средней степенью тяжести заболевания, при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, напротив, преобладало снижение показателей Ан (табл. 2). Повышение Ан на начальных стадиях заболевания указывало на снижение периферического сопротивления артериол и развитие артериолярной вазодилатации как компенсаторной реакции. Снижение амплитуд в Н-диапазоне при прогрессировании ХОБЛ указывало на возрастание периферического сопротивления артериол вследствие спазма последних, а также свидетельствовало об усилении тонического сокращения резистивных сосудов и ухудшении нутритивного кровотока. Корреляционный анализ установил, что длительность и тяжесть ХОБЛ способствовали прогрессированию артериолярной вазоконстрикции — Rs=-0,58 (p<0,01) и Rs=-0,40 (p<0,05). Установлена зависимость Ам от длительности ХОБЛ — Rs= -0,55 (p<0,05) и стажа курения — Rs=-0,50 (p<0,05). По мере нарастания тяжести течения ХОБЛ отмечено прогрессивное повышение тонуса прекапилляров (снижение Ам в 1,1-1,6 раза по сравнению с контролем), способствующее нарушению регуляции поступления крови в нутритивное русло, уменьшению кровенаполнения капилляров и нарушению капиллярной проницаемости. При легком течении ХОБЛ отмечено повышение Ад и Ас, с утяжелением заболевания они значительно снижаются. Установлены прямые корреляционные зависимости между величинами Ад и Ас и продолжительностью течения ХОБЛ. По-видимому, длительно протекающее воспаление усугубляет застой в венулярном звене микрогемоциркуляторного русла и способствует развитию

статических нарушений кровотока. После проведенного лечения обострений ХОБЛ, несмотря на некоторую тенденцию к улучшению, не отмечено нормализации показателей ЛДФ-граммы [3].

При хронических лейкозах на показатели микрогемоциркуляции основное влияние оказывают анемия и гиперлейкоцитоз, способствующий развитию лейкостазов. Чтобы устранить влияние анемии на показатели ЛДФ, анемический синдром был купирован до проведения исследования (гемоглобин не менее 100 г/л, эритроциты не менее 3×10^{12}/л). При разделении больных ХЛЛ и ХМЛ на группы учитывали, что при лейкоцитозе более 50×10^{9}/л возрастает риск развития лейкостазов в сосудах легких, при лейкоцитозе более 200×10^{9}/л лейкостазы развиваются почти всегда [8]. Показатель ПМ уменьшался по мере увеличения лейкоцитоза в периферической крови (табл. 3 и 4). Наличие лейкостазов в микрососудах было подтверждено гистологическим исследованием биоптатов бронхов. При ХЛЛ установлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем лейкоцитоза и снижением ПМ (Rs=-0,75; p<0,01), между длительностью заболевания и снижением ПМ (Rs=-0,6, p<0,05), между уровнем лейкоцитоза в периферической крови и снижением колебаний в Д- и С-диапазонах (Rs=-0,64; p<0,01 и Rs=-0,68; p<0,01), между длительностью заболевания и снижением колебаний в Д- и С-диапазонах (Rs=-0,52; p<0,05 и Rs=-0,56; p<0,05).

Таким образом, у больных ХЛЛ и ХМЛ с гиперлейкоцитозом снижается приток артериальной крови в микроциркуляторное русло и ее отток в венулы вследствие наличия лейкостазов. Показатели активных факторов контроля микроциркуляции Ан, Ам и Аэ изменялись в гораздо меньшей степени (табл. 3 и 4).

При проведении эндобронхиальной ЛДФ пациентам с ММ показатель ПМ уменьшался по мере прогрессирования заболевания (табл. 5), что в первую очередь обусловлено гипервискозностью плазмы (анемический синдром был купирован до начала исследования). Установлена достоверная обратная корреляционная связь между повышением уровня сывороточного парапротеина и снижением ПМ (Rs=-0,8; p<0,01), между длительностью ММ и снижением ПМ (Rs=-0,64; p<0,05), между повышением уровня креатинина крови и снижением ПМ (Rs=-0,5, p<0,05). Отмечено снижение колебаний в Э-диапазоне у больных II и III групп, что косвенно свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и снижении выработки оксида азота у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии. При ММ не выявлено достоверных изменений колебаний в Н-, М-, Д- диапазонах. Вследствие развития синдрома повышенной вязкости крови, амплитуды колебаний в С-диапазоне во II и III группах уменьшались, что свидетельствует о снижении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. При проведении гистологического исследования биоптатов слизистой бронхов у больных III группы было выявлено, что белковые стазы в микрососудах у них были выражены в большей степени, чем у больных II группы, поэтому при наличии ХПН зарегистрированы наименьшие показатели амплитуд колебаний Ас. Выявлены обратные корреляционные связи между уровнем парапротеина крови и снижением колебаний в С-диапазоне (Rs=-0,7; p<0,01), между длительностью ММ и снижением колебаний в С-диапазоне (Rs=-0,58; p<0,05), между уровнем креатинина крови и снижением Ас (Rs=-0,5; p<0,05). При достижении ремиссии ХЛЛ и ХМЛ и фазы «плато» ММ показатели ЛДФ значительно улучшались, но полностью не нормализовались, что объясняется многофакторностью нарушений микрогемоциркуляции [1, 2].

У больных ХБП по мере прогрессирования заболевания ПМ уменьшался (табл. 6), что свидетельствовало о выраженных микрогемоциркуляторных нарушениях, развивающихся уже на ранних стадиях заболевания и имеющих прогрессирующий характер. Достоверное уменьшение Аэ выявлялось уже на начальных стадиях ХБП и прогрессировало по мере усугубления ХПН, что косвенно свидетельствовало о развитии эндотелиальной дисфункции. Выявлены достоверные корреляционные связи между снижением Аэ и уровнем креатинина крови (Rs=-0,84; p<0,001), снижением Аэ и степенью артериальной гипертензии (p=0,0038). Снижение амплитуд колебаний в нейрогенном диапазоне отмечалось при ХБП, начиная со 2 стадии заболевания, что указывало на гиперактивацию симпатической нервной системы на ранних стадиях и прогрессирование расстройств по мере утяжеления ХПН. Наиболее низкие значения Ан отмечались у пациентов в преддиализной стадии. Снижение Ам наблюдалось на всех стадиях ХБП, достигнув максимума у больных в терминальной стадии. Снижение амплитуд колебаний в дыхательном диапазоне при ХПН могло быть следствием интрабронхиального отека и недостаточного поступления крови в венулы. В терминальной стадии ХПН некоторое увеличение Ад может быть объяснено ухудшением оттока крови из микроциркуляторного русла и возрастанием ее объема в венулярном звене. Выявлена статистически значимая связь с корреляционными параметрами, характеризующими выраженность отечного синдрома (p=0,0081), ОФВ1 (p=0,0017) и степень тяжести дыхательной недостаточности (p=0,033). У большинства больных ХБП отмечено значительное снижение значений Ас. Сокращение притока крови в микроциркуляторное русло можно объяснить возрастанием нейрогенных и миогенных влияний на сосудистый тонус, нарушениями в системе гемостаза, на поздних стадиях ХБП — ухудшением сократительной способности сердца и снижением сердечного выброса вследствие развития уремической кардиомиопатии. Снижение Ас прогрессировало в соответствии с длительностью и стадией ХБП (p=0,0038 и p=0,00054 соответственно). На начальных стадиях ХБП нарушения эндобронхиальной микрогемоциркуляции носят обратимый, на поздних — необратимый характер [6].

Выводы

1. Разработанный метод эндобронхиальной ЛДФ целесообразно включать в комплексный диагностический алгоритм при заболеваниях органов дыхания как дополнительный достоверный источник информации о функционировании системы микрогемоциркуляции бронхов и легких.

2. Метод эндобронхиальной ЛДФ имеет ряд преимуществ: позволяет неинвазивно, прижизненно в течение короткого периода времени оценить функциональное состояние тканевой перфузии и механизмов регуляции кровотока в микрососудах бронхов, уточнить степень ак-

тивности эндобронхита, а также мониторировать микроциркуляторные изменения на фоне лечения.

3. Метод оценки микроциркуляторных расстройств в слизистой бронхов с использованием ЛДФ позволяет прогнозировать развитие воспалительного процесса бронхиального дерева у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также с заболеваниями, сопровождающимися выраженным иммунодефицитом и частыми бронхолегочными осложнениями — гемобластозами и хронической болезнью почек.

Литература

1. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Ткачева С.И. и др. Нарушение эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных множественной миеломой // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №2. - С. 30-33.

2. Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Ткачева С.И. и др. Особенности эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных хроническим лимфолейкозом // Тихоок. мед. журнал. - 2011. - №2. - С. 41-45.

3. Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микрогемоциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при ХОБЛ // Гемореология и микроциркуляция. - 2010. - №1. - С. 87-127.

4. Кравец Е.С., Ткачева С.И., Каленбет Л.И. и др. Современный способ оценки эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных бронхиальной астмой // Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов: мат-лы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры госпитальной терапии АГМА. - Благовещенск, 2006. - С. 43-51.

5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Методические аспекты диагностики состояния микроциркуляции крови // Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. - М.: Медицина, 2005. - С. 9-135.

6. Ландышев Ю.С., Щербань Н.А., Ткачева С.И. и др. Особенности механизмов регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки бронхов при хронической болезни почек // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №1. - С. 5-8.

7. Ландышев Ю.С., Красавина Н.П., Кравец Е.С. и др. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой. Патент России № 2281684, 20. 08. 2006. Бюл. №23.

8. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: рук-во для врачей [под ред. А.Г. Чучалина]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т.2. - С. 605-619.

9. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Измерение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2008. - №1. - С. 57-61.

10. Чучалин А.Г. Пульмонология: нац. рук-во. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 957 с.

11. Durie B.G. M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. - 1975. - Vol. 36, №3. - P. 842-854.

Координаты для связи с авторами: *Ландышев Юрий Сергеевич* — доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-94-19, 8(4162) 52-77-69; *Войцеховский Валерий Владимирович* — доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-94-97, 8(4162) 37-11-58, e-mail: voitsehovsckij@yandex.ru; *Щербань Наталья Анатольевна* — канд. мед. наук, ассистент кафедры пульмонологии факультета послевузовского образования врачей Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, тел.: 8(812) 656-01-02; e-mail: scherbann@mail.ru; *Лазуткина Елена Леонидовна* — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-94-19; *Кравец Евгения Сергеевна* — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-94-24; *Даниленко Сергей Александрович* — ассистент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-94-24; *Гладун Екатерина Александровна* — врач гематологического отделения Амурской областной клинической больницы (АОКБ), тел.: 8(4162) 42-94-97; *Ткачева Светлана Ивановна* — канд. мед. наук, зав. бронхологическим кабинетом АОКБ, тел.: 8(4162) 42-93-98, 8(4162) 52-05-24; *Каленбет Людмила Ивановна* — врач бронхологического кабинета АОКБ, тел.: 8(4162) 42-93-98, 8(4162) 52-10-29.