

Н.Е. Чернеховская¹, В.А. Дуванский², И.Ю. Коржева³, А.В. Поваляев⁴

Изменения микрогемодициркуляции слизистой оболочки бронхов у больных с легочным кровотечением

1 – ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования": 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 7;

2 – ФГУ "ГНИЦ лазерной медицины": 121165, Москва, ул. Студенческая, 40;

3 – ГКБ им. С.П. Боткина: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

4 – филиал "Мединцентра" ГлавУпДК при МИД России: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

N.E. Chernekhovskaya, V.A. Duvansky, I. Yu. Korzheva, A.V. Povalyaev

Dynamics of blood circulation in bronchial mucosa in patients with pulmonary hemorrhage

Summary

Bronchoscopic examination was performed in 103 patients, of them, 44 patients had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 59 patients had atrophic bronchitis. Mild pulmonary hemorrhage was diagnosed in 24 patients with COPD and in 39 patients with atrophic bronchitis. Laser Doppler flowmetry was performed using a laser analyzer of capillary circulation LAKK-01 (Lazma, Moscow). After revision of bronchi, the optical guide with laser wavelength of 0.63 μm was run through biopsy channel of the bronchoscope and was located on the bronchial mucosa 1 cm higher the bronchial spur of the right upper lobe bronchus under visual control. The examination was done during 2 min. All patients with hemorrhage in bronchial mucosa had microcirculatory disorders of different character and severity. Character parameters of tissue perfusion significantly decreased. Mostly, the mean square deviation has been decreasing that indicated unsuccessful tissue perfusion. The amplitude of variations in VLF, LF and HF ranges increased indicating the increased capacity of venules and increased tone of precapillary vessels that also prevented adequate capillary circulation. Amplitudes of variables at CF range was noted that characterized arteriolar dilation.

Key words: bronchoscopy, pulmonary hemorrhage, microcirculation, laser Doppler flowmetry, chronic obstructive pulmonary disease, atrophic bronchitis.

Резюме

Бронхоскопия выполнена 103 больным, из них у 44 человек была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 59 – атрофический бронхит. Кровотечение I степени имело место у 24 пациентов с ХОБЛ и у 39 больных с атрофическим бронхитом. Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-01 ("Лазма", Москва). После осмотра бронхов световод от прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал бронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1 см выше шпоры правого верхнедолевого бронха. Исследование выполняли в течение 2 мин. У всех больных с кровотечением в слизистой оболочке бронхов регистрировались различные по характеру и степени выраженности нарушения микроциркуляторного кровообращения. Параметр микроциркуляции, характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался. В подавляющем большинстве случаев происходило снижение значений среднего квадратического отклонения, что указывает на неэффективность тканевой перфузии. Зарегистрированы повышение амплитуды колебаний в диапазонах VLF, LF и HF, которое свидетельствует об усилении тонуса прекапилляров и препятствует адекватному кровотоку по капиллярам, и возрастание емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла. Отмечен рост амплитуд в CF-диапазоне, характеризующий расслабление артериолярного звена микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: бронхоскопия, легочное кровотечение, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, хроническая обструктивная болезнь легких, атрофический бронхит.

В последние десятилетия все больше внимания уделяется нарушениям микрогемодициркуляции при воспалительных заболеваниях бронхов и легких [1, 2]. Тем не менее в практической медицине немного методик, исследующих функциональную способность микрогемодициркуляторного русла, что обусловлено главным образом морфологическими особенностями микрососудов: малыми размерами и значительной разветвленностью внутри органных сосудистых сетей [3]. Однако изучение системы микрогемодициркуляции у больных с легочным кровотечением является необходимым, особенно в слизистой оболочке бронхов у больных хроническим бронхитом, т. к. микроциркуляторные расстройства снижают эффективность проводимой терапии, ухудшают клиническое течение заболевания, являются одним из

важных факторов прогрессирования патологического процесса [4, 5].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) был разработан *P. Gyga* и *N. Wiersperger*, а впервые его применил *G. Nilsson* в 1980 г. [6]. В его основе – неинвазивное оптическое зондирование тканей монохроматическим сигналом (обычно в красной области спектра) и анализ частотного спектра сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов. Отраженное от неподвижных компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от эритроцитов – имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала, пропорциональная мощности спектра доплеровского смещения, определяется 2 факторами: концентрацией

эритроцитов в зондируемом объекте и их скоростью. Регистрируемый при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме 1–1,5 мм³ ткани. Это означает, что в коже человека ЛДФ дает интегральную информацию по очень большому количеству эритроцитов – порядка $3,4 \times 10^4$, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани [7]. Регистрируемый при ЛДФ сигнал – параметр микроциркуляции (ПМ) – представляет собой интегральную характеристику подвижности эритроцитов в зондируемом объеме ткани. Учитывая скорость движения эритроцитов по разным генерациям микрососудов, можно оценить их одномоментное распределение в зондируемом объеме ткани. Поскольку регистрация ЛДФ-граммы ведется в режиме мониторинга, то регистрируемый статистически усредненный ПМ характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, измеряемый в перфузионных единицах (перф. ед.). С одной стороны, чем выше ПМ, тем выше уровень перфузии тканей. С другой стороны, высокий показатель ПМ может быть обусловлен застоем крови в веноулярном звене микроциркуляторного русла.

Фундаментальной особенностью микроциркуляции является ее постоянная изменчивость как во времени, так и в пространстве, что проявляется спонтанными флюктуациями тканевого кровотока [8, 9]. Именно поэтому воспроизводимость результатов ЛДФ относительно невысока – порой она необоснованно рассматривается как недостаток данного метода. Между тем высокая временная изменчивость микроциркуляции и связанные с ней колебания кровотока – это, по сути своей, объективные характеристики уровня жизнедеятельности тканей. Ритмические колебания кровотока и их изменения позволяют получить информацию о соотношениях различных механизмов, определяющих состояние микроциркуляции.

Метод ЛДФ дает возможность объективно регистрировать микроциркуляторный кровоток, позволяет оценить степень и характер нарушений микроциркуляции, получать информацию не только о характере кровотока на уровне микрососудов, но и о механизмах регуляции сосудистого тонуса, включая способность эндотелиоцитов к выработке вазодилатора – оксида азота [10].

ЛДФ характеризует периодические изменения перфузии тканей кровью, протекающей с разной частотой и амплитудой. Колебания кровотока, также называемые осцилляциями или флуксуациями (*flux motion*), происходят в тканях и отражают важнейшую характеристику процесса их жизнедеятельности – изменчивость и приспособляемость кровотока к постоянно меняющимся условиям гемодинамики и потребностям тканей в перфузии их кровью [11]. Появление терминов *flux motion* и *flow motion* связано с тем фактом, что помимо вазомоций, составляющих активный механизм модуляции тканевого кровотока, в системе микроциркуляции действуют механизмы, обусловленные перепадами артериального и венозного давления, а также вазоконстрикторным

влиянием симпатической нервной системы. Частота и амплитуда осцилляций кровотока в каждый данный момент времени переменны, эту изменчивость отражает ЛДФ-грамма в виде важной характеристики потока эритроцитов – среднего квадратичного отклонения (СКО), т. е. статистически значимых колебаний скорости эритроцитов. Этот показатель также измеряется в относительных или перфузионных единицах. Величина СКО существенна для оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции. Чем выше СКО, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока. Соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (СКО) характеризуется коэффициентом вариации K_v :

$$K_v = \text{СКО} / \text{ПМ} \times 100 \%$$

Чем выше K_v , тем лучше выражена вазомоторная активность микрососудов. K_v непосредственно зависит от соотношения метаболической, симпатической и парасимпатической регуляции микроциркуляции крови.

Вариабельность ритмических характеристик колебаний кровотока зависит от многих факторов: индивидуальной изменчивости кровотока, состояния пре- и посткапиллярного сопротивления, а также от оптических свойств тканей. В результате спектрального разложения ЛДФ-граммы на гармонические составляющие колебаний тканевого кровотока появляется возможность дифференцирования различных ритмических составляющих колебаний кровотока [12]. Каждая ритмическая компонента при спектральном анализе ЛДФ-граммы характеризуется 2 параметрами: частотой (F) и амплитудой (A). Представленные в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-граммы колебания укладываются в диапазон частот от 0,05 до 2 Гц. Среди колебаний тканевого кровотока физиологически значимыми являются низкочастотные, высокочастотные и пульсовые колебания кровотока [13].

Низкочастотные, или медленные, волны колебаний кровотока – диапазон LF-ритма, от 4 до 10 кол. / мин (0,05–0,15 Гц). Они обусловлены спонтанной периодической активностью гладких миоцитов в стенках артериол, вызывающей периодические изменения их диаметра. На активные модуляции тканевого кровотока посредством вазомоторного механизма накладываются высокоамплитудные аperiodические колебания кровотока относительно большой амплитуды, отражающие влияние симпатического звена регуляции. Снижение амплитуды аperiodических низкочастотных колебаний кровотока может свидетельствовать об угнетении нейрогенного вазомоторного механизма. Среди низкочастотных выделяют также колебания с частотой < 0,03 Гц (1 колебание за 1–2 мин) – VLF-колебания, характеризующие влияние метаболических и гуморальных факторов на состояние микроциркуляции. Ультранизкочастотные колебания (ULF) имеют частоту < 0,01 Гц и, по-видимому, связаны с механизмами, лежащими за пределами микроцир-

куляторной системы. Для их регистрации требуется длительная запись ЛДФ-граммы – в течение 20–30 мин, что крайне редко используется в клинической практике.

Высокочастотные, или быстрые, волны колебаний кровотока – диапазон HF-ритма (0,2–0,4 Гц) – от 15 до 20 кол. / мин. Они обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями. HF-колебания тканевого кровотока, связанные с дыхательным ритмом, могут отражать опосредованное (через изменения сокращений сердца) влияние парасимпатического звена регуляции на состояние тканевого кровотока.

Пульсовые волны колебаний кровотока – CF-ритм (0,8–1,5 Гц). Они отличаются малой амплитудой колебаний кровотока и обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с кардиоритмом. Перепады систолического и диастолического давления изменяют скорость движения эритроцитов в микрососудах, и во многом они связаны с влиянием автономной нервной системы на регуляцию сердечно-сосудистой системы, в т. ч. микроциркуляции.

Целью исследования явилось изучение микрогемодиализации слизистой оболочки бронхов у больных с легочным кровотечением посредством метода ЛДФ.

Материалы и методы

Видеобронхоскопия была выполнена 103 больным в возрасте от 24 до 58 лет. При поступлении на наличие крови в мокроте жаловались 63 пациента. У них было диагностировано легочное кровотечение I степени (по классификации *М.И.Перельмана*) [14]. Всем больным выполняли бронхоскопию в специальном кабинете видеобронхоскопом фирмы "Пентакс" по общепринятой методике. Осложнений не было. Во время бронхоскопии у 24 больных был обнаружен 1-сторонний строго ограниченный бронхит I или II степени интенсивности воспаления слизистой (по классификации *М. Lemoine*, дополненной *Г.И.Лукомским*) [15] со слизистым или слизисто-гнойным секретом. В просвете одного долевого или сегментарного бронха была видна жидкая кровь или сгустки, т. е. по эндоскопической классификации имелось кровотечение I степени. У 39 пациентов во время бронхоскопии был диагностирован диффузный 2-сторонний атрофический бронхит. Кровь находилась во всех бронхах или правого, или левого легкого. По эндоскопической классификации, это II степень кровотечения. Источником кровотечения явилось воспаление слизистой оболочки бронхов с множественными эрозиями темно-вишневого цвета на слизистой.

Больных обследовали в положении лежа на спине, в состоянии полного физиологического покоя, при температуре окружающего воздуха 20–22 °С. О функциональной активности микрогемодиализации



Рис. 1. Лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01

в слизистой оболочке бронхов судили по результатам эндобронхиальной ЛДФ, проводимой на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-01 ("Лазма", Москва), который представлен на рис. 1. После осмотра бронхов световодный зонд от прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал бронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1 см выше шпоры правого верхнедолевого бронха. Такая установка зонда обеспечивает его прямолинейное направление и исключает погрешности при выполнении исследования. Исследование выполняли в течение 2 мин. Производили запись и в дальнейшем, анализируя показатели.

В ходе исследования регистрировали и рассчитывали ПМ и его СКО, а также коэффициент вариации K_v , характеризующий соотношение между изменчивостью перфузии и средней перфузией в зондируемом участке ткани, и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). В группу сравнения были включены 20 здоровых добровольцев, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Амплитудно-частотный анализ спектра колебаний кровотока проводился на основе использования математического аппарата Фурье-преобразования и специальной компьютерной программы цифровой фильтрации регистрируемого ЛДФ-сигнала. Анализировались частота и амплитуда колебаний в VLF-, LF-, HF- и CF-диапазонах. Вклад различных ритмических составляющих оценивался по мощности их спектра в процентном отношении к общему спектру колебаний кровотока. Общая мощность спектра определялась как квадрат суммы показателей ритмических составляющих:

$$A^2 / M \times 100 \%$$

Результаты и обсуждение

У здоровых добровольцев ПМ составил $82,3 \pm 5,3$; СКО – $10,7 \pm 0,5$; ИЭМ – $1,2 \pm 0,5$. Как видно из таблицы, при эндоскопической картине бронхита I–II степени без кровотечения на фоне уменьшения показателей ПМ и СКО увеличивались VLF, LF, HF



Рис. 2. Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма у здоровых добровольцев и больных с легочным кровотечением

и СФ, что свидетельствует о компенсаторном снижении мио- и нейрогенного тонусов (как реакция на спазм артериол) при достаточно высокой вазомоторной активности.

При эндоскопической картине атрофического бронхита ПМ, характеризующий состояние перфузии тканей, уменьшался, при нормальных значениях СКО, что указывает на сохранность механизма модуляции тканевого кровотока. Наблюдалось повышение амплитуды колебаний в диапазонах VLF, LF и HF, что свидетельствует об усилении тонуса прекапилляров, также препятствующего адекватному кровотоку по капиллярам, и возрастании емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла. Был зарегистрирован рост амплитуд в СФ-диапазоне, характеризующий расслабление артериального звена микроциркуляторного русла.

При легочном кровотечении показатель ПМ достоверно уменьшался, происходило и снижение значений СКО, что указывало на неэффективность тканевой перфузии. Амплитуда колебаний в диапазонах VLF, LF и HF незначительно повышалась, что свидетельствует об усилении тонуса прекапилляров, препятствующего адекватному кровотоку по капиллярам, и возрастании емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла. Амплитуда колебаний в СФ-диапазоне была снижена, что указывает на усиление тонуса резистивных сосудов и уменьшение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло (рис. 2).

На фоне традиционной противовоспалительной и гемостатической терапии кровотечение прекратилось. На 14-е сут. от начала лечения во время повторной бронхоскопии произошло достоверное увеличение ПМ до $66,4 \pm 1,6$; СКО — до $8,1 \pm 0,4$; ИЭМ — до $0,8 \pm 0,1$.

Заключение

Таким образом, метод эндобронхиальной ЛДФ является неинвазивным и позволяет прижизненно в течение короткого периода времени определять функциональное состояние тканевой перфузии и механизмы регуляции кровотока в микрососудах, уточнять степень активности воспалительного процесса, а также мониторировать микроциркуляторные изменения в слизистой оболочке бронхов на фоне лечения. Сохраняющиеся низкие показатели ПМ, СКО и ИЭМ свидетельствуют о том, что воспалительный процесс в бронхах еще не купирован, однако имеется отчетливая тенденция к улучшению.

Литература

1. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. М.: ООО "АРТ-ОМЕГА"; 2003.
2. Побединская Н.С., Рывкин А.И. Состояние легочного кровотока при бронхиальной астме у детей. В кн.: Сборник тезисов XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 24–25.
3. Ландышев Ю.С., Кравец Е.С., Ткачева С.И. и др. Оценка состояния микрогемодиализации и эндотелиальной активности микрососудов слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой при проведении лазерной доплеровской флоуметрии. Регион. кровообращ. и микроцирк. 2005; 1 (13): 96–97.
4. Бурдули Н.М., Пилюева Н.Г., Джабишвили Т.В. Изменение состояния микроциркуляции и плазменного звена гемостаза под действием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных пневмонией. Лазер. мед. 2008; 12 (4): 17–21.
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease: National Institute Health; 2001.
6. Barghina T.G. Pathomorphological peculiarities of microcirculatory bed in bronchial wall in workers employed in mining and chemical industry. Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 132 (4): 10004–10008.

Таблица
Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц, больных с хроническим бронхитом I–II степени, атрофическим бронхитом и легочным кровотечением

Показатели	Клинические группы			
	Контроль (n = 20)	Хронический бронхит I–II степени без кровотечения (n = 20)	Атрофический бронхит без кровотечения (n = 20)	Легочное кровотечение (n = 63)
ПМ, перф. ед.	82,3 ± 5,3	75,5 ± 4,5	46,8 ± 2,3	45,7 ± 2,2
СКО σ, перф. ед.	10,7 ± 0,5	8,8 ± 1,6	10,8 ± 0,7	7,6 ± 2,5
Kv, %	13,8 ± 1,2	239,3 ± 59,5	107,6 ± 16,8	62,8 ± 18,7
Амплитуда VLF, перф. ед.	3,9 ± 0,4	12,3 ± 2,4	10,2 ± 1,2	5,1 ± 0,4
Амплитуда LF, перф. ед.	3,6 ± 0,8	10,4 ± 2,0	8,7 ± 0,9	4,5 ± 0,3
Амплитуда HF, перф. ед.	3,6 ± 0,8	8,9 ± 0,6	6,3 ± 0,2	4,3 ± 0,5
Амплитуда СФ, перф. ед.	3,7 ± 0,5	6,3 ± 0,7	7,1 ± 0,5	2,8 ± 0,5
ИЭМ, у. е.	1,2 ± 0,5	1,16 ± 0,10	0,87 ± 0,06	0,6 ± 0,2

7. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей / Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б. и др. М.; 2001.
8. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005.
9. *Barnett N.J.* Dual site laser Doppler measurements. In: Belcaro G., Hoffman U., eds. Laser Doppler. Los Angeles: Med. Acad. Publ. 1994. 87–92.
10. *Даниленко С.А.* Микрогемодициркуляторные нарушения в слизистой бронхов при ХОБЛ и способ их коррекции. В кн.: Сборник науч. трудов IV Национального конгресса терапевтов. М.; 2009. 25.
11. *Bollinger A., Hoffman U., Franzeck U.K.* Evaluation of flux motion in man by the laser Doppler technique. *Blood Vessels* 1991; 28 (Suppl. 1): 21–26.
12. *Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M.* Microvascular vasomotion: origin of laser doppler flux motion. *Int. Microcirc. Clin. Exp.* 1994; 14 (3): 151–158.
13. *Fagrell B., Intaglietta M.* Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J. Int. Med.* 1997; 241 (5): 349–362.
14. *Перельман М.И.* Легочное кровотечение. *Consilium Medicum* 2006; 8 (3): 88–92.
15. *Лукомский Г.И., Шулушко М.Л., Винер М.Г., Овчинников А.А.* Бронхопальмонология. М.: Медицина; 1982.

Информация об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – д. м. н., проф. кафедры эндоскопии ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: chernekhovskaya@mail.ru
Дуванский Владимир Анатольевич – д. м. н., проф., руководитель отделения эндоскопической хирургии ФГУ "ГНЦ лазерной медицины"; тел.: 8-910-423-07-96; e-mail: douvansky@mtu-net.ru

Коржева Ирина Юрьевна – к. м. н., врач-эндоскопист ГКБ им. С.П.Боткина; тел.: 945-05-35; e-mail: korg@rambler.ru

Поваляев Алексей Владимирович – к. м. н., врач-эндоскопист филиала "Мединцентр" ГлавУпДК при МИД России; тел.: 8-926-280-59-55; e-mail: povalyaev.alexey@mail.ru

Поступила 15.05.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-005.1-07:616.233-018.25-091