

УДК 616.248:612.273.2]616-001

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА СОСТОЯНИЕ МУКОЦИЛИАРНОГО АППАРАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.В.Надточий

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

С целью оценки влияния гипоксии на состояние мукоцилиарной системы у 50 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести были изучены показатели газотранспортной функции в периферической крови и строение эпителия бронхиального дерева, отражающие морфофункциональное состояние мукоцилиарной системы. Исследования показали, что у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в периферической артериальной крови снижается уровень pO_2 до $63,9 \pm 1,50$ мм рт. ст., а также в эритроцитах увеличивается содержание 2,3-ДФГ до $6,52 \pm 0,4$ мкм/мл при снижении АТФ до $0,48 \pm 0,02$ мкм/мл. Одновременно в слизистой оболочке бронхов подавляется активность сукцинатдегидрогеназы и АТФ-азы в реснитчатых и слизистых клетках. Отмечается накопление в клетках слизистой гистамина и продуктов перекисного окисления. Эти изменения в слизистой оболочке приводят к угнетению активности мукоцилиарного аппарата бронхиальных путей.

Ключевые слова: гипоксия, мукоцилиарная система, бронхиальная астма.

SUMMARY

DAMAGING EFFECT OF HYPOXIA ON THE STATE OF MUCOCILIARY SYSTEM IN PATIENTS WITH ASTHMA

E.V.Nadtochiy

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

To assess the influence of hypoxia on the state of mucociliary system in 50 patients with moderate asthma the values of gas-transport function of the peripheral blood and the structure of the bronchial tree epithelium which reflect the morphofunctional state of mucociliary system were studied. The results of the research showed that the patients with moderate asthma had a decreased level of pO_2 till 63.9 ± 1.50 mm of mercury in the peripheral arterial blood and in the erythrocytes there was a high content of 2,3-BPG till 6.52 ± 0.4 mcm/ml at the decrease of ATP till 0.48 ± 0.02 mcm/ml. At the same time in the bronchial mucosa there is a suppression of succinate dehydrogenase and ATP activity in the cilia and mucosa cells. There is also an accumulation of histamine and peroxidation products in the mucosa cells. These changes in the mucosa lead to the oppression of activity of mucociliary system of airways.

Key words: hypoxia, mucociliary system, bronchial asthma.

Одним из решающих условий для возникновения гипоксических состояний является ограничение доставки кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, поскольку является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи цитохромоксидазы. Дефицит кислорода в определенных условиях может приводить к необратимому подавлению активности этого фермента и, как следствие, угнетению аэробного образования энергии. Это имеет принципиальное значение для жизнедеятельности клетки в условиях дефицита кислорода, так как энергетический обмен является мишенью для гипоксии [7].

Главным интегральным показателем, отражающим нарушение насыщения крови кислородом, а также его транспорта является напряжение кислорода артериальной крови (pO_2). Артериальная гипоксия нарастает пропорционально выраженности морфофункциональных расстройств дыхательной системы организма и определяет степень тяжести состояния больного. При гипоксии в клетках трахеобронхиального дерева нарушается энергосинтезирующая функция, которая приводит к морфофункциональным нарушениям в слизистой оболочке бронхов и, прежде всего, подавлению секреторной активности бокаловидных клеток и двигательной активности ресничек мерцательного эпителия. Одним словом, на фоне тканевой гипоксии происходит снижение одной из главных функций бронхиального дерева – активности мукоцилиарного клиренса [10, 15].

Цель исследования – изучить влияние дыхательной гипоксии на характер морфофункциональных изменений в эпителии слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 больных бронхиальной астмой средней тяжести. Диагностику астмы, выделение ее стадий и степеней тяжести проводили в соответствии с рекомендациями GINA [17]. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с учетом человека» (2008), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003) и было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Оценку вентиляционной функции легких проводили по данным спирометрии на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger, Германия) с изменением параметров поток-объем форсированного выдоха. Показатели газотранспортной функции: оксигемоглобин, метгемоглобин определяли спектрофотометрическим методом

по М.С.Кушаковскому [4]. Содержание 2,3 ДФГ и АТФ в эритроцитах определяли по И.А.Виноградовой [2]. Газовый состав крови определяли на газоанализаторе «Chiron-diagnostics-865» (Ciba Corning, Германия). Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева проводили при помощи бронхоскопии, которая выполнялась под местной анестезией. Забор биопсийного материала со слизистой оболочки среднедолевого бронха и сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого осуществлялся через инструментальный канал бронхоскопа. Гистохимические методы исследования биоптатов включали: определение перекисей жирных кислот по Винклеру-Шульце [6]; активность АТФ-азы – по Падикула-Херману [6]; активность сукцинатдегидрогеназы – по Шелтон-Шнейдеру [3]; активность гистамина – по Шампи, Кужару [1].

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики при помощи экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Функциональное состояние дистальных отделов бронхов зависит от характера метаболизма в тканевых структурах слизистой оболочки, выстилающей воздухоносные пути. Под влиянием нейрогуморальных факторов аллергического воспаления, в тканях бронхов происходит накопление гистамина и серотонина [11]. При средней степени тяжести бронхиальной астмы в периферической крови больных уровень серотонина достигает $0,11 \pm 0,002$ мкмоль/л (контроль – $0,085 \pm 0,001$ мкмоль/л). Слизистая оболочка бронхов при средней

степени тяжести астмы содержит большое количество гистамина в эпителии и лейкоцитах, скапливающихся в рыхлой соединительной ткани (рис. 1). По сравнению со здоровыми лицами, у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести $ОФВ_1$ снижается на $36,0 \pm 2,9\%$; $МОС_{25}$ – на $56,7 \pm 1,8\%$; $МОС_{50}$ – на $65,4 \pm 3,5\%$ и $МОС_{75}$ – на $61,0 \pm 2,9\%$.

Появляются признаки нарушения оксигенации как венозной, так и артериальной крови. При анализе газового состава крови у большинства больных бронхиальной астмой средней степени тяжести показатели pO_2 и pCO_2 артериализированной крови составляли, соответственно, $63,93 \pm 1,50$ и $43,71 \pm 0,80$ мм рт. ст. Уровень 2,3ДФГ повышался до $6,52 \pm 0,04$ мкМ/мл, содержание АТФ – до $0,48 \pm 0,01$ мкМ/мл. При такой обеспеченности организма кислородом в слизистой оболочке бронхов отмечались тяжелые структурные нарушения.

Прежде всего, в эпителии слизистой оболочки бронхов появляется большое количество перекисей жирных кислот (рис. 2), в клетках эпителиального слоя снижается содержание основных ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы (рис. 3) и АТФ-азы (рис. 4). Постоянное нарушение доставки к слизистой оболочке через капиллярную сеть сосудов крови, низкообогащенной кислородом, вызывает каскад морфофункциональных изменений в слизистой. Появляются признаки метаплазии эпителиального пласта и угнетение ферментативной активности энергетического цикла. Исчезают клетки, обеспечивающие в норме выработку секрета и клетки, несущие на апикальном полюсе двигательные реснички. Нарушается чрезвычайно необходимая для дыхательных путей функция – мукоцилиарный клиренс [5].

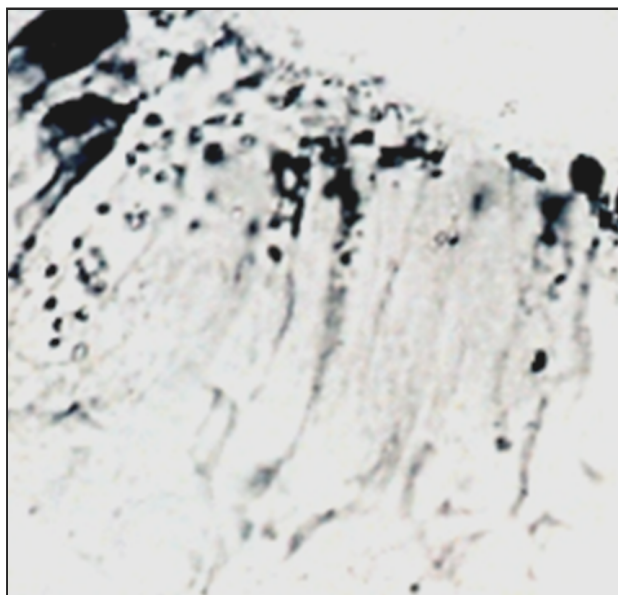


Рис. 1. Слизистая оболочка бронха больного бронхиальной астмой средней степени тяжести. В эпителиальных клетках накапливается большое количество гистамина. Реакция по Шампи. Увеличение: 10×100 .

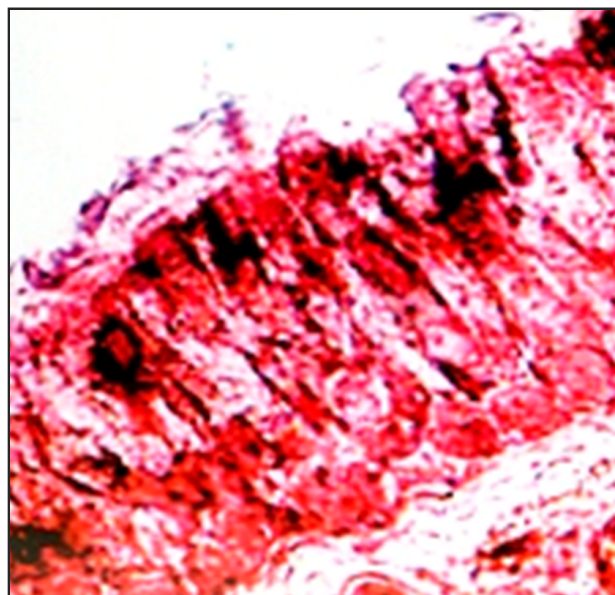


Рис. 2. Слизистая оболочка бронха больного бронхиальной астмой средней степени тяжести. В эпителиальных клетках накапливается большое количество перекисей жирных кислот. Реакция по Винклеру-Шульце. Увеличение: 10×100 .

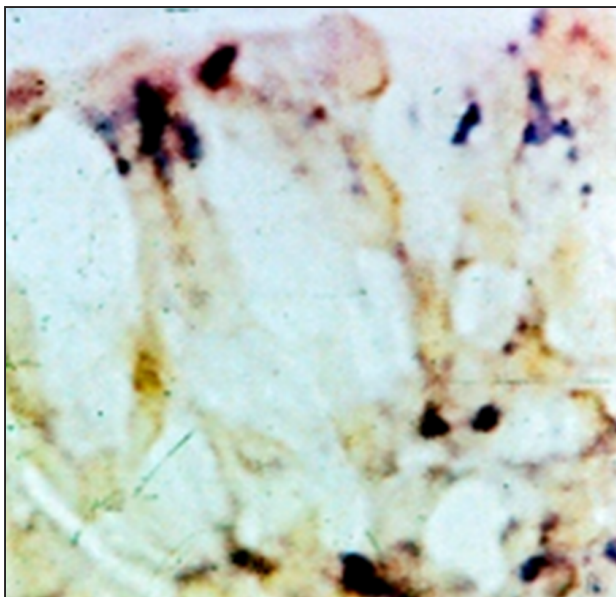


Рис. 3. Слизистая оболочка бронха больного бронхиальной астмой средней степени тяжести. В эпителиальных клетках резко снижается реакция на сукцинатдегидрогеназу. Реакция по Шелтон-Шнейдеру. Увеличение: 10×100.

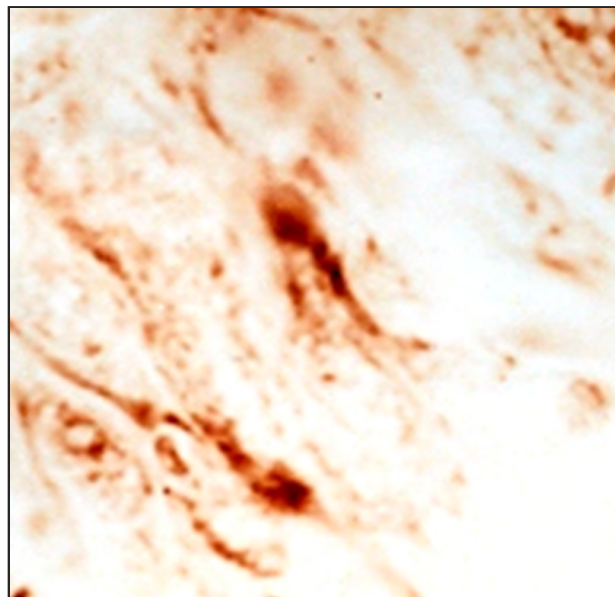


Рис. 4. Слизистая оболочка бронха больного бронхиальной астмой средней степени тяжести. В эпителиальных клетках слизистой резко снижается реакция на АТФ-азу. Реакция по Падикула-Херману. Увеличение: 10×100.

Таким образом, нарушения газотранспортной функции при бронхиальной астме, приводящие к формированию в организме гипоксии, как показали морфофункциональные исследования, становятся причиной тяжелых расстройств в трахеобронхиальных путях, проявляющихся подавлением функционирования мукоцилиарной системы и формированием патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности [10, 12–15]. Наряду с тщательно подобранной базисной противовоспалительной терапией, к основным задачам, способствующим профилактике обострений заболевания, должно относиться предохранение дыхательных путей от воздействия холодного и загрязненного атмосферного воздуха [8, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Новые методы и техника гистологических исследований. Нальчик: Науч. мед. общество Кабардино-Балкарской АССР, 1962. 100 с.
2. Виноградова И.А., Багрянцева С.Ю., Девиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. 1980. №7. С.424–426.
3. Кисели Д. Практическая микротехника и гистохимия: пер. с венг. Будапешт, 1962. 399 с.
4. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л.: Медицина, 1968. 324 с.
5. Колосов В.П., Добрых В.А., Одиреев А.Н., Луценко М.Т. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
6. Лилли Р.Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. М.: Мир, 1969. 645 с.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. №9. С.3–11.
8. Луценко М.Т., Ландышева И.В., Ландышев Ю.С., Ледощук Б.А., Бородин Г.П., Целуйко С.С. Механизмы адаптации организма к холоду. Благовещенск, 1978. 165 с.
9. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.1. С.4–14.
10. Луценко М.Т., Приходько В.Б., Одиреев А.Н., Галигберов А.А. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.
11. Луценко М.Т., Коненков В.И., Пирогов А.Б. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы. Благовещенск, 2002. 239 с.
12. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2004. 20 с.
13. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Сибирский науч. мед. журн. 2009. Т. 29, №2. С.75–80.
14. Одиреев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.
15. Пирогов А.Б., Одиреев А.Н., Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.28–32.
16. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система

для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.

17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. New methods and equipment for histological studies. Nalchik; 1962 (in russian).
2. Vinogradova I.A., Bagryantseva S.Y., Deviz G.V. *Laboratornoe delo* 1980; 7:424–426 (in russian).
3. Kiseli D. Practical microtechnology and histochemistry. Budapest; 1962 (in russian).
4. Kushakovskiy M.S. Clinical forms of hemoglobin damage. Leningrad: Meditsina; 1968 (in russian).
5. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).
6. Lilli R.D. Pathohistological technique and practical histochemistry. Moscow: Mir; 1969 (in russian).
7. Luk'yanova L.D. Modern problems of hypoxia. *Vestnik RAMS* 2000; 9:3–11 (in russian).
8. Lutsenko M.T., Landysheva I.V., Landyshev Y.S., Ledoshchuk B.A., Borodina G.P., Tseluyko S.S. The mechanisms of adaptation to cold. Blagoveshchensk; 1978 (in russian).
9. Lutsenko M.T. Far Eastern population health determining factors. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1998; 1:4–14 (in russian).
10. Lutsenko M.T., Prihod'ko V.B., Odireev A.N., Galigberov A.A. Mucociliary activity of bronchial ciliated

epithelium in patients with bronchial asthma after and before laser treatment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 4:49–53 (in russian).

11. Lutsenko M.T., Konenkov V.I., Pirogov A.B. The mechanisms of etiopathogenesis of bronchial asthma. Blagoveshchensk; 2002 (in russian).

12. Odireev A.N. Clinical and morphological and functional features of the mucociliary system in patients with bronchial asthma in the basic anti-inflammatory therapy: abstract of PhD thesis (Med. Sci.). Blagoveshchensk; 2004 (in russian).

13. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 29(2):75–80 (in russian).

14. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Mucociliary clearance disturbances in bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2010; 37:15–21 (in russian).

15. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babtsev B.E. Mucociliary clearance as a marker of basis therapy effectiveness in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2002; 12:28–32 (in russian).

16. Ul'yanychev N.V. Automated system for scientific studies in the area of physiology and pathology of respiration of man. Novosibirsk: Nauka; 1993 (in russian).

17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2014). Available at: www.ginasthma.com.

Поступила 26.10.2015

Контактная информация

Елена Вениаминовна Надточий,

кандидат медицинских наук, врач пульмонолог,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Nadtochiy,

MD, PhD, Pulmonologist,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru