

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОВЕЗИКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

С.Н. Терехова, И.А. Андрушко, И.В. Миронова

*Республиканская клиническая больница (главрач — М.В. Кормачев) МЗ РТ, Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — д-р фарм. наук Н.М. Насыбуллина) Казанского государственного медицинского университета*

По данным программы глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA — Global Initiative for Asthma — пересмотр 2002 г.) [3], около 10% взрослых больных бронхиальной астмой (БА) страдают тяжелыми ее формами, не поддающимися обычным видам лечения. Большинство ученых и клиницистов склоняются к мнению, что БА первично является воспалительным процессом, а не заболеванием гладкой мускулатуры бронхов [10]. Частые, длительные и выраженные приступы удушья сопровождаются гипоксией с развитием дыхательной недостаточности. Из данных литературы [8] известно, что при дыхательной недостаточности вследствие гипоксии клеток, ацидоза и гемодинамических нарушений возникает повреждение поверхности клеток эндотелия легких. О физиологических и патологических изменениях функции этих клеток можно судить по количеству микровезикуляции [4, 5] в крови.

Цель настоящего исследования: определение количества микровезикул в периферической крови в зависимости от выраженности приступного периода у больных БА тяжелого течения при поступлении и в процессе комплексной терапии с включением плазмафереза (ПФ).

Одним из наиболее универсальных маркеров микровезикуляции является интегральный цитоплазматический фермент 5'-нуклеотидаза (5'-НД). Выявлена прямая корреляция между показателями 5'-НД и тканевым тромбопластином [9]. Следовательно, повышение микровезикуляции в крови может отражать наличие тромбопластинемии. Удаление же микровезикул должно приводить к снижению гемокоагуляционного потенциала крови.

Обследовано 36 больных (21 мужчина и 15 женщин) эндогенной БА тяжелого течения в возрасте от 21 года до 64 лет (средний возраст —  $45,0 \pm 1,0$  год) с длительностью заболевания от 3 до 30 лет (в среднем —  $10,1 \pm 0,7$  года). При определении формы и степени тяжести ис-

пользовалась международная классификация БА, опубликованная в совместном докладе Национального института сердца, легких и крови (США) и ВОЗ в 1995 г. (МКБ-10). В оценке тяжести заболевания учитывались следующие показатели [3]: ежедневные приступы удушья с ночными симптомами, частые обострения, ограничение физической активности, объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 60\%$  от должных значений ( $46,2 \pm 3,24\%$ ), вариабельность показателей  $ОФВ_1 > 30\%$ .

Всем пациентам проводилась общепринятая терапия БА с учетом степени тяжести и выраженности приступного периода, включавшая глюкокортикостероиды (пероральные, ингаляционные и в виде инфузионной терапии), симпатомиметики, ксантины, муколитики, инфузионную терапию, гепаринотерапию. При признаках обострения хронического бронхита использовали антибактериальную терапию. Первую операцию ПФ подключали к лечению в первые 5 дней от поступления в стационар (чаще на 3-й день). Количество сеансов ПФ (от 1 до 3) определялось клинической необходимостью по лабораторным критериям. ПФ проводили с интервалом в 3–4 дня и объемом эксфузии от 40 до 50% от объема циркулирующей плазмы с замещением 0,9% раствором NaCl в умеренном гиперводемическом режиме. Дискретный неселективный прерывистый ПФ проводили на многофункциональной центрифуге с автоматическим охлаждением SORVAL RS 3C PLAS производства фирмы DU PONT с ротором Н-6000 А.

Изучали показатели клинического анализа крови, 5'-НД в гепаринизированной плазме крови [6] и коагулограммы: XIIa-зависимый фибринолиз, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена, тромбиновое время, ортофенотролиновую пробу (ОФТ), фибрин-мономерные комплексы (этаноловый тест) [1, 7]

Таблица 1

## Показатели коагулограммы у больных БА в динамике лечения, включавшего сеансы ПФ

| Показатели           | При поступлении | После 1-го ПФ    | После 2-го ПФ    |
|----------------------|-----------------|------------------|------------------|
| ПТИ, %               | 90,1±1,0 (n=36) | 96,2 ±1,1 (n=26) | 91,8 ±1,3 (n=28) |
| АЧТВ, с              | 35,2±2,2 (n=33) | 33,6±2,1 (n=16)  | 32,8±0,8 (n=31)  |
| Фибриноген, г/л      | 3,0±0,1 (n=36)  | 2,5±0,2 (n=24)   | 2,5±0,1 (n=27)   |
| Тромбиновое время, с | 12,6±0,7 (n=26) | 11,9±0,6 (n=11)  | 12,1±0,7 (n=18)  |
| Тромботест, ст.      | V – VI (n=26)   | V – VI (n=11)    | V – VI (n=18)    |
| ОФТ пробы, мг%       | 3,9±0,3 (n=33)  | 3,8±0,4 (n=17)   | 3,7±0,3 (n=31)   |

Таблица 2

## Динамика показателей 5'-НД в зависимости от динамического ИТ в процессе комбинированной терапии с применением ПФ

| Степени тяжести приступа | 5'-НД до ПФ/ИТ                     | 5'-НД после ПФ1/ИТ                 | 5'-НД после ПФ2/ИТ               |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Общий ИТ (баллы)         | 137,29±10,42/<br>2,80±0,03 (n=36)  | 93,49±7,85*/<br>2,16±0,04 (n=36)   | 61,54±5,5*/<br>1,64±0,04 (n=28)  |
| I степень                | 102,53±15,26/<br>2,49 ±0,03 (n=7)  | 80,06±9,58*/<br>1,71±0,05*(n=7)    | 55,46±5,5*/<br>1,61±0,03* (n=2)  |
| II степень               | 131,26±10,42/<br>2,75±0,04 (n=19)  | 83,31±7,49*/<br>2,11±0,05* (n=19)  | 60,10±5,4*/<br>1,61±0,03* (n=16) |
| III степень              | 181,39±16,12/<br>3,04 ±0,04 (n=10) | 121,06±12,2*/<br>2,37±0,04* (n=10) | 65,44±6,27*/<br>1,63±0,03* (n=9) |

Разница статистически достоверна по сравнению с исходными показателями — \*  $p < 0,05$ .

и тромботест при поступлении и после каждого сеанса ПФ.

Для оценки микровезикуляции у больных БА нами была обследована контрольная группа здоровых людей. Изучена активность 5'-НД у 15 женщин и 15 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет. На основании проведенных исследований нами установлены следующие нормативы: у мужчин —  $74,08 \pm 6,42$  нкат и у женщин —  $71,89 \pm 5,75$  нкат (в среднем —  $72,99 \pm 6,09$  нкат).

При поступлении отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение показателей активности 5'-НД в 75% случаев, которое составляло в среднем  $137,29 \pm 10,42$  нкат, что свидетельствовало об увеличении количества микровезикул в плазме крови больных. В то же время, по данным результатов коагулограммы, лишь у 19,4% пациентов было обнаружено увеличение показателей ОФТ пробы, у 16,7% — концентрации фибриногена, у 5,6% — ПТИ. Остальные показатели коагулограммы оставались в пределах нормы. Количество тромбоцитов не выходило за рамки физиологических показателей и составляло в среднем  $334,8 \pm 11,3 \cdot 10^9$ /л при поступлении и  $326,1 \pm 14,3 \cdot 10^9$ /л при достижении ремиссии.

Из табл. 1 видно, что показатели коагулограммы практически не отличались от нормы. Единичные их повышения не отражались на средних параметрах и яв-

лялись, скорее, редким, чем обычным явлением.

Параллельно с исследованиями гемостаза и 5'-НД проводили оценку эффективности терапии, включавшей ПФ, по уменьшению клинических проявлений БА [2], динамическому индексу тяжести (ИТ) приступа, выраженному в баллах от 1 до 7 по каждому признаку. Динамический ИТ высчитывали до ПФ и через сутки после каждого сеанса. В зависимости от выраженности клинических проявлений все больные были разделены на 3 группы, согласно рассчитанному при поступлении ИТ. 1-ю группу составили 7 пациентов, у которых ИТ соответствовал коэффициенту 2,4–2,69 (условно I степень выраженности приступа), 2-ю (19 чел.) — с ИТ от 2,7 до 2,99 (II степень), 3-ю (10) — с ИТ  $> 3,0$  (III степень).

Динамика показателей 5'-НД была рассмотрена нами в соответствии с ИТ приступного периода и представлена в табл. 2 и для наглядности на рис. 1, 2.

Лечебный эффект в виде значительного улучшения клинического состояния после первых двух сеансов ПФ отмечался у 94,4% больных. У 5,6 % пациентов эффект был не столь выражен, что потребовало проведения третьего сеанса. Показатели активности 5'-НД и коагулограммы нормализовались у 8 пациентов после первого сеанса ПФ, у 26 —

после второго, у 2 – после третьего.

Как видно из представленных данных, активность маркерного фермента микровезикуляции – 5'-НД в приступном периоде БА тяжелого течения достоверно превышает показатели микровезикуляции у здоровых лиц. С учетом тесной связи данного фермента с выделением в циркулирующую кровь тканевого тромбопластина активность 5'-НД можно рассматривать как маркер гиперкоагуляции, что в ряде случаев подтверждается изменением показателей коагулограммы (ОФТ пробы, ПТИ, фибриногена). Установлено, что степень выраженности изменений активности 5'-НД соответствует тяжести приступа.

Полученные данные позволяют рассматривать определение активности 5'-НД как способ оценки выраженности приступного периода БА и как наиболее чувствительный диагностический метод для обнаружения латентно протекающего синдрома ДВС.

#### ВЫВОДЫ

1. Впервые обнаружен феномен усиления микровезикуляции при бронхиальной астме тяжелого течения по активности 5'-нуклеотидазы, которая соответствует индексу тяжести приступного периода.

2. Механизм усиления микровезикуляции позволяет понять патогенез возникновения гиперкоагулемии при тяжелом течении этого заболевания. При меньшей тяжести приступного периода процесс останавливается на стадии уме-