УДК 616.248-07:616.13/.14-092

Т.В.Смирнова, Ю.М.Перельман

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА β-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ И МЕХАНИЧЕСКИЙ СТИМУЛЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск

РЕЗЮМЕ

У 96 больных бронхиальной астмой и 20 здоровых лиц методом эхокардиографии изучалась реакция сосудов малого круга кровообращения на ингаляцию фенотерола в условиях острой функциональной пробы, а также при выполнении пробы Вальсальвы. Выявлены патологические изменения показателей, характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения, в виде повышения среднего давления в легочной артерии и общего легочного сосудистого сопротивления, изменения показателей, характеризующих внутрисердечную гемодинамику, свидетельствующие о нарушении диастолической функции правого желудочка и повышении на него постнагрузки. Диагностика этих изменений дает возможность раннего выявления и своевременной коррекции сердечно-сосудистых расстройств.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотерол, проба Вальсальвы, эхокардиография, сосуды малого круга кровообращения.

SUMMARY

T.V.Smirnova, J.M.Perelman

PECULIARITIES OF LUNG VESSELS REACTION AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS REACTION TO THE β-ADRENERGIC AND MECHANICAL STIMULI IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The reaction of lung vessels to fenoterol inhalation in conditions of acute functional test, and also at performance of Valsalva test was studied by echocardiography in 96 patients with bronchial asthma and 20 healthy persons. Pathological changes of the lung hemodynamics parameters, as increase of mean lung artery pressure and general lung vascular resistance, change of the intracardiac hemodynamics parameters, testifying about right ventricle diastolic dysfunction and increase of afterload are revealed. Diagnostics of these changes enables early revealing and duly correction of cardiovascular disturbances.

Key words: bronchial asthma, fenoterol, Valsalva test, echocardiography, lung vessels.

Нарушения функции внешнего дыхания, возникающие при развитии бронхиальной астмы (БА), закономерно сопровождаются реакцией сердечно-сосудистой системы, в первую очередь малого круга кровообращения. В ряде работ исследована проблема измененной сосудистой реактивности в большом круге кровообращения, тесно связанной с нарушениями гладкомышечного комплекса и функции эндотелия [6, 14]. В то же время в эксперименте показаны существенные различия в механизмах регуляции тонуса кровеносных сосудов малого и большого кругов кровообращения [2, 12]. Гладкие мышцы легочной артерии участвуют в обеспечении адекватных перфузионно-вентиляционных отношений, нарушение которых является одним из важных патогенетических механизмов формирования недостаточности внешнего дыхания при БА [8]. Важным и малоизученным аспектом гемодинамических нарушений является влияние ингалируемых β_2-агонистов на изменения гемодинамических параметров [4]. До настоящего времени не вполне выяснены возможности изучения реактивности сосудов малого круга кровообращения у больных БА с применением механического стимула, в частности пробы Вальсальвы [5].

Разработка методов и способов ранней диагностики нарушений сосудистой реактивности позволит осуществлять раннюю диагностику сердечно-сосудистых расстройств у больных БА, прогнозировать формирование легочного сердца и разрабатывать индивидуальную стратегию эффективного лечения легочно-сердечных осложнений данного заболевания.

Цель настоящей работы заключалась в изучении особенностей реакции сосудов малого круга кровообращения у больных БА методом эходоплеркардиографии, выявляемых с помощью функциональных тестов.

Материалы и методы исследования

Комплексное обследование проведено 96 пациентам, из них 60 (62%) женщин и 36 (38%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 36,4±1,5 года. Диагноз БА выставляли в соответствии с Международного соглашением «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2008 г.» [13].

Критериями исключения были: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц: 5 (25%) мужчин и 15 (75%) женщин, средний возраст которых составил 31,6±2,1 года. В своей работе мы выделили 3 группы больных, обследованных в фазе обострения, соответственно степени тяжести БА (J 45.8). В первую группу, состоявшую из 35 (36%) человек, были включены 18 больных с легким интермитти-

рующим (эпизодическим) течением и 17 больных с легким персистирующим течением. Во вторую группу вошли 35 (36%) больных со средней степенью тяжести БА. Третью группу составили 26 (28%) пациентов с тяжелым течением БА.

В работе использовали метод эходопплеркардиографии на аппарате SSD-1700 (Aloka, Япония) в соответствии с требованиями по использованию клинической эхокардиографии [9]. Определяли основные морфометрические показатели правого желудочка (ПЖ) сердца, показатели центральной гемодинамики и показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию ПЖ. При анализе кровотока в выходном тракте ПЖ измеряли время ускорения потока ($ВУ_{ПЖ}$) и время изгнания из правого желудочка ($ВИ_{ПЖ}$) в мс. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) определяли по методу A.Kitabatake et al. [14], общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС).

Для создания нагрузки объемом на правые камеры сердца выполняли пробу Вальсальвы: предлагали обследуемым после неглубокого вдоха натужиться при закрытой голосовой щели в течение 30 с. Внутригрудное давление повышали до 30±5 мм рт. ст. Затем непосредственно после дозированного натуживания повторяли комплексное допплерэхокардиографическое исследование [3].

Для исследования адренергической реактивности сосудов малого круга кровообращения использовали фармакологическую пробу с фенотерола гидробромидом (беротек Н, Boehringer Ingelheim, Германия). Ингалировали 0,2 мг фенотерола в дозированном аэрозольном ингаляторе.

Статистический анализ полученного материала проводился с помощью экспертной системы «Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека» [7] на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стъюдента (t), использованием корреляционного, регрессионного и дискриминантного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изменения основных параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики в течение пробы с фенотеролом представлены в таблице 1. После пробы уже у больных с легким течением ЧСС была выше, чем у здоровых и нарастала с увеличением степени тяжести БА. Аналогично изменялся и МОК, что согласуется с данными S.Saito et al. [11]. Однако эти авторы отметили снижение легочного сосудистого сопротивления после ингаляции фенотерола в покое. Мы же зарегистрировали рост ОЛСС после ингаляции фенотерола, причем наибольший процент повышения ОЛСС отмечен у больных со среднетяжелым течением БА (71%), а наименьший у больных с тяжелым течением БА (54%).

У больных 1 группы до пробы ОЛСС составило 209,83±18,31 дин·см·с$^{-5}$ и достоверно не отличалось от его уровня у здоровых (208,44±20,40 дин·см·с$^{-5}$, p>0,05). В ответ на ингаляцию фенотерола у 54% обследованных отмечалась реакция ОЛСС в виде его повышения. При этом у трех больных его значения превышали нормальную величину. Величина наибольшего повышения ОЛСС в пробе составила 420 дин·см·с$^{-5}$. У 40% больных реакция была в виде снижения ОЛСС, у двух больных (6%) динамики не было, что составило в среднем 225,38±15,06 дин·см·с$^{-5}$ к 227,15±12,51 дин·см·с$^{-5}$·(p>0,05) в контроле. Исходно ОЛСС было повышено у 11% больных от общего числа и в ходе пробы у них ОЛСС снижалось до нормальных значений.

У больных 2 группы исходно ОЛСС было повышено у 31% больных от общего числа и соста-

Таблица 1

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики до и после пробы с фенотеролом (M±m)

Показатель	Здоровые (n=20)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=26)
ЧСС, уд/мин	70,2±2,20 66,1±2,21	72,1±2,10 72,8±1,80	68,2±2,37 68,1±1,63	84,0±4,30 83,2±6,69
p		>0,05 <0,05	>0,05 >0,05	<0,01 <0,05
УО, мл	72,8±4,62 62,8±2,08	66,4±3,34 69,2±3,14	69,1±3,43 69,2±4,00	60,7±6,13 76,3±7,05
p		>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
МО, л	4,65±0,44 4,14±0,20	4,80±0,28 5,01±0,22	4,73±0,25 4,66±0,30	5,22±0,74 6,26±0,68
p		>0,05 <0,01	>0,05 >0,05	>0,05 <0,01

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий признака в сравнении с группой здоровых. В числителе – показатели до пробы с фенотеролом, в знаменателе – после пробы с фенотеролом. УО – ударный объем крови, МО – минутный объем крови.

вило в среднем 244,73±26,41 дин·см·с$^{-5}$ к 208,44±20,40 дин·см·с$^{-5.}$ в контроле (p>0,05). После ингаляции фенотерола 71% больных отреагировали повышением ОЛСС, а у 29% отмечалось снижение ОЛСС и в среднем оно составило 309,41±32,62 дин·см·с$^{-5}$ к 227,15±12,51 дин·см·с$^{-5.}$ в контроле (p<0,05). Из числа тех, у кого ОЛСС было исходно повышено, у 55% отмечалось снижение ОЛСС, а у 45% оно еще больше повышалось. Из 71% больных, отреагировавших повышением ОЛСС, у 8 лиц его значения превышали норму. Наибольшая величина повышения составила 651 дин·см·с$^{-5}$.

У больных 3 группы исходно ОЛСС было повышено у 42% больных от общего числа и составило в среднем 302,10±49,97 дин·см·с$^{-5}$ к 208,44±20,40 дин·см·с$^{-5}$ в контроле (p>0,05). После ингаляции фенотерола 42% больных отреагировало повышением ОЛСС, у 54% отмечалось снижение ОЛСС, в одном случае динамики не было (4%), и в среднем ОЛСС составило 232,80±36,12 дин·см·с$^{-5}$ к 227,15±12,51 дин·см·с$^{-5}$ в контроле (p>0,05). Из 42% больных, отреагировавших повышением ОЛСС, у 1 больного его значения превышали норму. Наибольшая величина ОЛСС составила 447 дин·см·с$^{-5}$.

Таким образом, во всех трех группах исходно значения ОЛСС были выше, чем в контроле, увеличиваясь с нарастанием степени тяжести течения БА. У здоровых лиц превалирующий эффект фенотерола – снижение давления в легочной артерии. У больных всех трех групп преобладал эффект повышения давления в легочной артерии, который нарастал от степени легкого течения БА к среднетяжелому течению, а у больных с тяжелым течением БА не отличался от такового у больных со среднетяжелым течением, отражая повышение преднагрузки на ПЖ. У больных с легким течением БА исходно повышенное давление в легочной артерии снижалось после пробы с фенотеролом. У больных со среднетяжелым течением в одном случае снижалось, но не достигало нормальных значений, в остальных случаях снижалось до нормы. У больных с тяжелым течением в одном случае давление снижалось, но не достигало нормальных значений, в другом случае отмечался дальнейший его рост, в остальных случаях давление снижалось до нормы.

Прирост ОЛСС во всех группах больных БА был меньше, чем в контрольной группе, снижаясь по мере роста степени тяжести течения заболевания. Прирост давления в легочной артерии у больных БА превышал его значения у здоровых лиц, нарастая с увеличением степени тяжести течения БА; наибольшая величина его зарегистрирована в группе с тяжелым течением БА.

Оценивая результаты фармакологического тестирования с фенотеролом, нужно отметить, что аналогов проведенной работы в литературе мы не нашли. Лишь в экспериментальных работах отмечены особенности адренергической регуляции сократительной активности гладких мышц легочных артерий кролика [10]. По данным Л.В.Капилевича и др. [1, 2] были зарегистрированы β-адренергические контрактильные эффекты в гладкомышечных клетках сосудистой стенки легочных артерий кролика, позволившие предположить, что при определенных условиях в гладких мышцах сосудов малого круга кровообращения эффект констрикции становится превалирующим.

По результатам ответной реакции сосудов малого круга кровообращения на фенотерол больные были разделены на две группы. В первую группу вошли те, у кого отмечался рост давления в легочной артерии, они составили 56%, а во 2 группу вошли те, у кого СрДЛА снижалось или не изменялось в течение пробы, они составили 44%. Используя дискриминантный анализ, были выявлены два наиболее отличающиеся показателя, по которым вероятность различий выборок была 99,97%: время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка ($ВУ_{ПЖ}$) и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), затем было построено дискриминантное уравнение вида:

$$D= -0,078 \cdot ВУ_{ПЖ} +11,530 \cdot МЖПд,$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составило 1,94. При D больше 1,94 прогнозируется нормальная реакция сосудов малого круга кровообращения на фенотерол, а при величине D, равной или меньшей 1,94 с высокой степенью вероятности прогнозируется негативное влияние фенотерола.

В группе здоровых лиц ОЛСС в течение пробы Вальсальвы не изменялось, отражая высокие компенсаторные возможности малого круга кровообращения в ответ на кратковременную объемную нагрузку. Наиболее характерно в группах больных в ответ на пробу Вальсальвы изменялись ОЛСС и СрДЛА. На фоне исходно повышенного ОЛСС в группе с тяжелым течением БА в ответ на нагрузку объемом отмечался рост ОЛСС во всех группах больных, отражая снижение компенсаторных возможностей малого круга кровообращения. В состоянии покоя ОЛСС было выше у больных во всех трех группах, чем у здоровых лиц, составив соответственно: 229,9±24,26 дин·см·с$^{-5}$, 239,1±19,53 дин·см·с$^{-5}$, 269,6±20,40 дин·см·с$^{-5}$ к 203,8±17,63 дин·см·с$^{-5}$, статистически достоверно различаясь с группой контроля в 3 группе (p<0,05). Между собой группы больных достоверно не различались. В течение пробы Вальсальвы реакция сосудов малого круга кровообращения у здоровых лиц была в виде тенденции к снижению ОЛСС с 203,8±17,63 дин·см·с$^{-5}$ до 194,7±14,94 дин·см·с$^{-5}$ (p>0,05). В группах больных ОЛСС увеличивалось и статистически достоверно различалось по сравнению с контролем: 289,6±34,81 дин·см·с$^{-5}$ (p<0,05), 282,3±26,6 дин·см·с$^{-5}$ (p<0,01) 269,6±21,5 дин·см·с$^{-5}$ (p<0,01) к 194,7±14,94 дин·см·с$^{-5}$.

До пробы Вальсальвы величина среднего давления в легочной артерии у больных в группах составила соответственно: 12,2±0,95; 14,2±0,79 и 17,7±1,80 мм рт. ст. к 12,7±0,58 мм рт. ст. в группе здоровых лиц. Достоверные различия с группой здоровых зарегистрированы в 3 группе больных (p<0,05). Уровень давления увеличивался соответственно росту тяжести течения БА, достоверно

различаясь между 1 и 3 группами ($p<0,05$). После пробы Вальсальвы у здоровых давление не изменилось, составив в среднем 12,0±0,62 мм рт. ст. В группах больных оно продолжало увеличиваться по сравнению с контролем, составив в 1 группе 15,3±0,98 мм рт. ст. ($p<0,01$), во 2 группе 15,6±0,79 мм рт. ст. ($p<0,001$), в 3 группе 16,6±2,06 мм рт. ст. ($p<0,05$). В таблице 2 представлена динамика изменений ОЛСС и СрДЛА в процентах от исходной величины. В течение пробы прирост ОЛСС у больных БА, по сравнению с группой контроля, имел тенденцию к систематическому снижению, достигавшую степени статистической достоверности в 1 группе, а у больных 3 группы он приобретал отрицательное значение.

В группах больных прирост также снижался, высокодостоверно различаясь у больных со среднетяжелым ($p<0,001$) и тяжелым течением БА ($p<0,01$), по сравнению с группой с легким течением БА. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении среднего давления. Таким образом, у больных БА в ответ на повышенный приток крови к ПЖ отмечался рост сопротивления сосудов малого круга кровообращения и как следствие этого повышение давления в системе легочной артерии, которые увеличивались соответственно увеличению степени тяжести БА. Максимальные значения ОЛСС и СрДЛА были у больных с тяжелым течением БА, но прирост как сопротивления, так и давления с увеличением степени тяжести БА имел тенденцию к снижению.

Показатели, отражающие состояние диастолического наполнения правого желудочка в течение пробы Вальсальвы, представлены в таблице 3. В течение пробы Вальсальвы во всех группах больных в сравнении с группой контроля достоверного изменения $E_{ПЖ}$ не было. У больных 3 группы $A_{ПЖ}$ достоверно увеличивалась и была выше, чем у больных 2 группы ($p<0,05$).

В течение пробы Вальсальвы во всех группах обследованных соотношение скоростей имело тенденцию к снижению, достигая статистически достоверных различий у больных 2 и 3 группы. Внутригрупповой анализ показал, что нарушение диастолической функции ПЖ отмечалось уже у больных 2 группы и ухудшалось с утяжелением течения БА. В условиях проведения пробы Вальсальвы наблюдалось усугубление диастолической дисфункции правого желудочка, наиболее выраженное у больных с тяжелым течением БА. Изначально сниженное отношение пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ достоверно уменьшилось в группах со среднетяжелым и тяжелым течением БА, отражая значимые нарушения диастолической функции миокарда правого желудочка.

Выводы

1. Ингаляции терапевтических доз β_2-агониста фенотерола у значительной части больных БА могут вызывать нарушения легочной и центральной

Таблица 2

Динамика изменений ОЛСС, СрДЛА (Δ, в %) в течение пробы Вальсальвы (M±m)

Показатель	Здоровые (n=20)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=26)
ΔОЛСС	-2,90±8,46	41,57±11,34	32,01±15,24	-29,75±12,29
p		<0,01	>0,05	>0,05
ΔСрДЛА	-3,36±7,87	33,68±8,53	23,45±9,47	-23,44±11,06
p		<0,01	<0,05	>0,05

Таблица 3

Показатели диастолической функции правого желудочка у больных БА до и в течение пробы Вальсальвы (M±m)

Показатель	Здоровые (n=20)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=26)
$E_{ПЖ}$, м/с	0,49±0,03 0,45±0,02	0,53±0,03 0,50±0,04	0,42±0,03 0,41±0,01	0,43±0,03 0,42±0,02
p		<0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
$A_{ПЖ}$, м/с	0,28±0,01 0,30±0,01	0,34±0,02 0,33±0,02	0,34±0,02 0,30±0,02	0,37±0,03 0,40±0,04
p		<0,05 >0,05	<0,05 >0,05	<0,01 <0,05
$E/A_{ПЖ}$	1,65±0,06 1,68±0,08	1,73±0,09 1,60±0,10	1,43±0,07 1,41±0,10	1,27±0,13 1,13±0,07
p		<0,05 >0,05	<0,01 <0,05	<0,05 <0,001

Примечание: в числителе – показатели до пробы Вальсальвы, в знаменателе – в течение пробы Вальсальвы.

гемодинамики, выражающиеся в повышении ОЛСС, среднего давления в легочной артерии, увеличении частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения. Эходопплеркардиографическое исследование с последующим расчетом разработанного дискриминантного уравнения позволяет прогнозировать отрицательный эффект β_2-агонистов на легочную гемодинамику.

2. Проба Вальсальвы, создающая кратковременную объемную нагрузку на правые камеры сердца, позволяет диагностировать у больных БА диастолическую дисфункцию правого желудочка и изменения сосудистой реактивности малого круга кровообращения в условиях повышенной преднагрузки.

3. Допплерэхокардиографическое исследование с применением различных функциональных проб позволяет диагностировать и прогнозировать ранние сердечно-сосудистые нарушения при БА, обусловленные изменением сосудистой реактивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности адренергической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика / Капилевич Л.В. [и др.] // Бюлл. экспер. биол. мед. 2002. Т.133, №3. С.254–256.

2. Морфологические особенности и механизмы регуляции тонуса стенки легочных артерий / Капилевич Л.В. [и др.] // Пульмонология. 2003. Т.13, №4. С.51–57.

3. Применение пробы Вальсальвы у больных бронхиальной астмой / Перлей В.Е. [и др.] // Клиническая медицина. 2000. №9. С.26–28.

4. Смирнова Т.В., Перельман Ю.М. Реакция сердечно-сосудистой системы на ингаляцию фенотерола у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.19. С.28–32.

5. Смирнова Т.В., Перельман Ю.М. Применение пробы Вальсальвы при исследовании сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.20. С.30–33.

6. Смирнова Т.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2008. №6. С.63–66.

7. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.

8. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания: пер. с англ. / под ред. А.И.Синопальникова. М.: БИНОМ, 2008. С.92–94.

9. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology / Cheitlin M.D. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol.42, №5. P.954–970.

10. Boe J., Simonsson B.G. Adrenergic receptors and sympathetic agents in isolated human pulmonary arteries // Eur. J. Respir. Dis. 1980. Vol.61, №4. P.195–202.

11. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD / Saito S. [et al.] // Chest. 1999. Vol.115. P.376–382.

12. Influence of beta-adrenoceptor agonists of the pulmonary circulation. Effects of $beta_3$-adrenoceptor antagonist, SR 59230A / Dumas M. [et al.] // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol.348, №2–3. P.223–228.

13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2008). URL: http:// www.ginasthma.com (дата обращения: 01.02.2009).

14. Hashimoto M., Tanaka H., Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD // Chest. 2005. Vol.127. P.965–972.

15. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique / Kitabatake A. [et al.] // Circulation. 1983. Vol.68. P.302–308.

Поступила 25.05.2010

Татьяна Владимировна Смирнова, зам. директора по научной и лечебной работе,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Tatiana V. Smirnova,
22 Kalinin Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru

❐ ❐ ❐