

Список литературы

1. Андреев, Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности : диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Д. А. Андреев // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–46.
2. Бокерия, Л. А. Мозговой натрийуретический пептид – современный маркер сердечной недостаточности. Клиническое значение / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, М. Г. Плющ // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 61–65.
3. Козлов, И. А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клиничко-функционального обследования кардиохирургических больных / И. А. Козлов, И. Е. Харламова, Л. А. Кричевский // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 24–28.
4. Сапрыгин, Д. Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии / Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // Лабораторная медицина. – 2003. – № 8. – С. 1–8.
5. Шумаков, Д. В. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных / Д. В. Шумаков, О. П. Шевченко, О. В. Орлова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – № 1. – С. 54–61.
6. Hutfless, R. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery / R. Hutfless, R. Kazanegra, M. Madani et al. // J. Ann. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1873–1879.
7. Morimoto, K. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentration in patients undergoing cardiac surgery / K. Morimoto, T. Mori, S. Ishiguro et al. // Surg. Today. – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 23–29.
8. Richards, M. Comparison of B-type natriuretic for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. G. Nicholls, E. A. Espiner et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 52–60.
9. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 124–127.

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клиничко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Мотрева Анна Павловна, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

УДК 616.248-06:611-018.74

© О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, В.А. Полунина, 2013

**О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева,
Л.П. Воронина, В.А. Полунина**

ЗАВИСИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ФАЗЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Для выявления зависимости нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы (БА) был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Обследовано 22 пациента со среднетяжелым течением БА (группа 1), 28 пациентов с БА тяжелого течения (группа 2) и 50 соматически здоровых лиц. В обеих группах больных БА при обострении заболевания наблюдали формирование гиперемического типа кровотока. Признаки эндотелиальной дисфункции у больных БА среднетяжелого течения,

выявленные в период обострения, полностью нивелировались после лечения. У пациентов с тяжелым течением БА наблюдалась персистенция эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микрососудистая реактивность, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелиальная дисфункция.

**O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova, A.H. Akhmineeva,
L.P. Voronina, V.A. Polunina**

THE DEPENDENCE OF DISRUPTION OF MICROVASCULAR REACTIVITY ON SEVERITY AND PHASE OF BRONCHIAL ASTHMA

To identify the dependence of disruption of microvascular reactivity on severity and phase of bronchial asthma (BA) the method of laser Doppler flowmetry was used. 22 patients with mild BA (group 1), 28 patients (group 2) and 50 somatically healthy persons have been examined. In both groups of patients with BA in acute condition of the disease the formation of hyperemic type of blood circulation was found out. Symptoms of endothelial dysfunction in patients with mild course of BA detected in the period of acute condition of the disease were almost completely relieved after therapy. In patients with severe BA persistence of endothelial dysfunction was observed.

Key words: *bronchial asthma, microvascular reactivity, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction.*

Введение. Одной из ведущих причин высокой летальности в популяции больных бронхиальной астмой (БА) является вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов [2]. В патогенезе сосудистых осложнений БА велико значение нарушений микроциркуляции и вазорегулирующей функции эндотелия, которые носят распространенный характер, охватывая все звенья системы периферического кровообращения [1]. В связи с этим состояние системы микроциркуляции является предметом активного изучения как в экспериментальной, так и в клинической пульмонологии.

Цель: выявить зависимость нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы с помощью функциональных проб при проведении лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7).

В условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» обследовано 50 больных БА и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. В зависимости от тяжести течения БА все пациенты были распределены на две группы наблюдения. В первую группу вошли 22 пациента со среднетяжелым течением БА. Вторую группу составили 28 больных с тяжелым течением БА. Возраст пациентов первой и второй групп колебался от 30 до 59 лет. Средний возраст больных составил $44,17 \pm 1,5$ года. Среди них мужчин было 23 человека (46 %), женщин – 27 человек (54 %). Длительность заболевания в среднем составила $14,5 \pm 1,3$ лет.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия выполняли с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02», оснащенного блоком «ЛАКК-ТЕСТ» для реализации ионофоретических проб. Лазерную доплеровскую флоуметрию у больных БА осуществляли дважды: в день поступления и за день до выписки из стационара.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы Statistica 7.0, (Stat Soft Inc., USA). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднеарифметической. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p = 0,05$) [4].

Результаты исследования и их обсуждение. При детальном анализе параметров тканевой перфузии у всех исследуемых больных БА до лечения было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с группой соматически здоровых лиц увеличение показателя микроциркуляции (ПМ) с формированием гиперемического типа микрокровоотока, что расценено как ослабление артериально-сосудистого тонуса, приводящего к увеличению объема крови в артериолах при обострении заболевания. Выявляли и статистически значимое ($p < 0,05$) снижение коэффициента вариации (K_v), что характеризует угнетение вклада вазомоторного компонента в модуляцию тканевого кровотока. Вели-

чина флакса (среднее квадратичное отклонение (СКО)), используемая для оценки активных модулирующих механизмов сосудистого тонуса, также была снижена.

При обострении заболевания у пациентов со среднетяжелой БА наблюдалось увеличение амплитуд всех активных ритмических составляющих ЛДФ-граммы (особенно преобладающими были эндотелиальные α -ритмы и вазомоции). У больных при тяжелом течении БА во время обострения наблюдалось угнетение эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса и увеличение роли пассивных респираторно-пульсовых флуктуаций. Однако преобладающим было снижение не только амплитуд эндотелиальных α -ритмов, но и нейрогенных колебаний, что указывало на более грубые нарушения регуляторных микрососудистых механизмов по сравнению с больными БА среднетяжелого течения.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с БА была выявлена отрицательная корреляционная связь между амплитудой эндотелиальных α -ритмов и наличием эмфиземы ($r = -0,41$, $p < 0,05$), степенью дыхательной недостаточности ($r = -0,56$, $p < 0,05$) и сатурацией артериальной крови кислородом ($r = -0,63$, $p < 0,05$). Данные зависимости подтверждают угнетение активных эндотелиальных флуктуаций под влиянием гипоксии при нарастании дыхательной недостаточности и наличии эмфиземы.

Для оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока и сосудистого эндотелия проводили фармакологические пробы с использованием эндотелий-независимого (5 % раствора нитропруссид натрия) и эндотелий-зависимого (5 % раствора ацетилхолина) вазодилаторов.

У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА при поступлении в стационар было выявлено быстрое развитие вазодилатационной реакции при ионофорезе ацетилхолина (в виде укорочения интервала Т2-Т4 АХ на ЛДФ-грамме), интерпретированное как компенсаторное ускорение выброса эндотелием вазодилатирующих субстанций при обострении БА. Однако эндотелий-зависимая вазодилатация быстро развивалась, а также быстро и прекращалась, о чем свидетельствует укорочение времени восстановления кровотока (Т4-Т6 АХ) по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,05$). Данный факт был расценен как следствие быстрого истощения эндотелиальных ферментных систем, участвующих в синтезе сосудорасширяющих субстанций.

При определении корреляционных взаимосвязей у больных БА выявлена отрицательная корреляционная зависимость средней силы между временем развития максимальной вазодилатации при ионофорезе ацетилхолина (Т2-Т4 АХ) и степенью дыхательной недостаточности ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Таким образом, при нарастании степени дыхательной недостаточности отмечается укорочение времени развития вазодилатации, что отражает компенсаторную гиперреактивность сосудистой стенки у пациентов в период обострения заболевания. Кроме того, у данной группы больных наблюдалась прямая зависимость средней силы между временем восстановления кровотока при ионофорезе ацетилхолина (Т2-Т4 АХ) и показателем объема форсированного выдоха (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитика ($r = 0,49$, $p < 0,05$), что отражает общность бронхиальной и микрососудистой гиперреактивности. Наблюдалась выраженная прямая зависимость между резервом капиллярного кровотока при ионофорезе ацетилхолина (РКК АХ) и сатурацией артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии ($r = 0,58$, $p < 0,05$), что указывало на снижение (и, возможно, истощение) эндотелиальных резервов при нарастании гипоксии и дыхательной недостаточности.

Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации вычисляли коэффициент вазорегулирующей функции эндотелия – КЭФ [3]. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА при обострении КЭФ был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы соматически здоровых лиц, что указывало на нарушение функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных БА как среднетяжелого, так и тяжелого течения при обострении заболевания.

В окклюзионной пробе было выявлено снижение резерва капиллярного кровотока при поступлении в стационар в обеих исследуемых группах больных БА, что отражало снижение выброса вазодилаторов микрососудистым эндотелием в ответ на механическую стимуляцию и, соответственно, на развитие дисфункции эндотелия.

За день до выписки пациентов из стационара на фоне клинической ремиссии проводили второе ЛДФ-тестирование, по результатам которого были получены следующие данные. В группах пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился К_v, что отражало улучшение состояния микроциркуляции у больных БА в результате активации эндотелиальных, нейрогенных и миогенных механизмов контроля при практически не изменяющейся величине ПМ. Величина СКО у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА при стихании

обострения практически достигла уровня аналогичного показателя в группе соматически здоровых лиц. Этот факт отражает сохранность механизмов модуляции сосудистого просвета у больных БА.

После повторного проведения амплитудно-частотного анализа ритмических составляющих доплерограмм отметили, что дилатация микрососудов при обострении заболевания у пациентов со среднетяжелым течением заболевания носит, скорее, функциональный, приспособительный характер, поскольку уменьшается или полностью нивелируется при стихании обострения. У пациентов с тяжелым течением БА после лечения амплитуды всех ритмических составляющих, напротив, увеличились, что было расценено как «запаздывание» вазодилатационной микрососудистой реакции. Признаки эндотелиальной дисфункции, выявленные у больных БА среднетяжелого течения в период обострения, полностью нивелировались после лечения. У пациентов с тяжелым течением БА, несмотря на увеличение коэффициента эндотелиальной функции, сохранялось статистически значимое, как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,05$), так и по сравнению с группой больных БА среднетяжелого течения ($p < 0,05$), снижение резерва капиллярного кровотока при стимуляции ацетилхолином, что указывало на стойкий характер нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия и персистенцию эндотелиальной дисфункции.

Заключение. У больных БА как среднетяжелого, так и тяжелого течения при обострении заболевания выявляли признаки эндотелиальной дисфункции, а именно – снижение коэффициента эндотелиальной функции при ионофоретических пробах и снижение резерва капиллярного кровотока в окклюзионной пробе. Признаки эндотелиальной дисфункции, выявленные у больных БА среднетяжелого течения в период обострения, полностью нивелировались при стихании обострения. У пациентов с тяжелым течением БА сохранялось статистически значимое снижение резерва капиллярного кровотока при стимуляции эндотелий-зависимым вазодилататором, что указывало на стойкий характер нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия и персистенцию эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Бродская, Т. А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т. А. Бродская, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76–84.
2. Зарубина, Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г. Зарубина, Е. А. Мишина, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.
3. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунина Валентина Александровна, интерн кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.