

Т.В.Смирнова, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН", Благовещенск

T.V.Smironova, Yu.M.Perelman, V.P.Kolosov

Vascular reactivity in patients with bronchial asthma

Summary

Ultrasound investigation was done in 96 patients with bronchial asthma to define changes in endothelium-dependent and endothelium-independent reactivity of brachial artery and their relations to central and pulmonary hemodynamics as well as to the airway reactivity. Tests with reactive hyperemia and nitroglycerine revealed disorders of vascular reactivity (decrease in endothelium-dependent and endothelium-independent brachial artery dilation) which progressively worsened while severity of the disease increased. Dilation disorders in the systemic circulation closely related to the left ventricle diastolic dysfunction, increased total pulmonary vascular resistance and the airway reactivity.

Резюме

С целью выявления изменений эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности плечевой артерии и ее взаимосвязи с центральной и легочной гемодинамикой, а также с реактивностью дыхательных путей проведено ультразвуковое исследование у 96 больных бронхиальной астмой. По данным проб с реактивной гиперемией и с нитроглицерином установлено нарастающее со степенью тяжести заболевания нарушение сосудистой реактивности, проявлявшееся в снижении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой дилатации плечевой артерии. Нарушение дилатационной способности сосудов большого круга кровообращения оказалось тесно связано с диастолической дисфункцией левого желудочка, повышением общего легочного сосудистого сопротивления и реактивностью дыхательных путей.

Ключевым фактором, определяющим возникновение гемодинамических расстройств при бронхиальной астме (БА), принято считать нарушения бронхиальной проходимости, приводящие к альвеолярной гипоксии, повышению легочного сосудистого сопротивления, легочной артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда правого желудочка и его дилатации [1].

Неизбежное вовлечение гемодинамики в большом круге кровообращения в общие компенсаторные реакции при прогрессировании БА может в значительной степени формировать клиническую картину заболевания [2]. Наименее исследована проблема измененной сосудистой реактивности, тесно связанной с нарушениями гладкомышечного комплекса и функции эндотелия [3, 4]. Эндотелиальная дисфункция через NO-зависимые механизмы способна существенно модулировать гемодинамику и может являться самостоятельным патогенетическим механизмом БА, влияющим и на трофику бронхиальной стенки [5], и на изменение основных функциональных параметров сердечно-сосудистой системы. Цель настоящего исследования заключалась в изучении изменений эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности плечевой артерии у больных БА и ее взаимосвязи с центральной и легочной гемодинамикой, а также с реактивностью дыхательных путей.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-физиологическое обследование 96 больных БА в стадии обострения,

разделенных на 3 группы. В 1-ю группу (35 человек) вошли 18 больных с легким интермиттирующим течением и 17 — с легким персистирующим течением БА (средний возраст — $28,0 \pm 1,8$ года), во 2-ю группу — 35 пациентов со средней степенью тяжести БА (средний возраст — $40,5 \pm 1,6$ года), в 3-ю группу — 26 больных с тяжелым течением БА (средний возраст — $45,5 \pm 3,1$ года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст — $31,6 \pm 2,1$ года).

Для изучения сосудистой реактивности плечевой артерии (ПА) проводили пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация — ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация — ЭНВД). Исследование выполняли на ультразвуковом сканере SSD-1700 (Aloka, Япония), оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Для получения изображения ПА, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовалась стандартная методика проведения проб [6]. Датчик располагали на плече в продольном направлении на 2–15 см выше локтевой ямки. Диаметр сосуда измеряли, помещая курсор на внутреннюю поверхность комплекса интимомедиа по передней и задней стенке (по отношению к поверхности датчика) сосуда в систоле (Дс) и диастоле (Дд) в покое, во время реактивной гиперемии (через 60 с после декомпрессии) и в течение 5 мин после приема нитроглицерина. Изменение диаметра выражали как процентное отношение полученного в результате механического и фармакологического воздействия диаметра к исходному, принятому за 100 %. Эндотелий-зависимый ответ формировали

при проведении пробы с реактивной гиперемией. На верхнюю треть плеча, проксимальнее изучаемого участка, накладывали манжету, систолическое давление в которой нагнеталось до 250 мм рт. ст., что приводило к блокированию кровотока в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызвали быструю декомпрессию (последующим сдуванием манжеты).

Реакция расценивалась как нормальная, если прирост диаметра был $\geq 10\%$ от исходного диаметра, и как патологическая, когда прирост составлял $< 10\%$, либо не было динамики изменения диаметра, либо возникала констрикторная реакция [7].

Реактивную гиперемию рассчитывали как процентное отношение полученной в результате механического воздействия величины максимальной скорости кровотока (МСК) к исходной, принятой за 100 %. Эндотелий-независимый ответ изучали на фоне приема 0,5 мг нитроглицерина сублингвально в течение 5 мин. Реакция расценивалась как нормальная, если прирост диаметра был $\geq 17\%$, и как патологическая, если прирост составлял $< 17\%$, либо не было выявлено изменение диаметра, либо возникала констрикторная реакция [7]. Промежуток времени между пробами составлял 10–15 мин.

Изучение параметров центральной гемодинамики проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате SSD-1700 (Aloka, Япония) в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц. Оценку состояния диастолической функции миокарда правого и левого желудочков проводили по анализу спектра транстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков [8]. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) определяли по методу A. Kitabatake et al. [9]. Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) рассчитывали с учетом полученного значения СрДЛА. Исследование вентиляционной функции легких проводили путем спирометрии форсированного выдоха с анализом кривой поток–объем на аппарате *Ultrascreen* (Erich Jaeger,

Германия) в утренние часы, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок, а также дискриминантного и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

У больных всех 3 групп исходный диаметр ПА в систоле был больше, чем в контрольной, увеличиваясь с нарастанием степени тяжести БА. Степени статистической достоверности различия достигали во 2-й и 3-й группах, а в диастоле — в 3-й группе (табл. 1). При межгрупповом анализе выявлено, что исходный диаметр ПА в систоле и диастоле был достоверно больше во 2-й и 3-й группах, по сравнению с 1-й.

Значения ЭЗВД в систоле между группами больных статистически достоверно не различались, в то время как в диастоле они были достоверно ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й. Прирост МСК в ходе пробы с реактивной гиперемией также снижался пропорционально повышению степени тяжести БА, имея статистически высоко достоверные различия по сравнению с контрольной группой. Наименьший прирост зарегистрирован в группе с тяжелым течением БА.

При внутригрупповом анализе эндотелий-зависимой реактивности ПА установлено, что по мере нарастания степени тяжести БА увеличивалось число больных, у которых отсутствовали изменения диаметра ПА в ответ на пробу с реактивной гиперемией (рис. 1, 2). В 1-й группе патологическая реакция ПА на напряжение сдвига в систоле была установлена у 40 % больных (у 4 пациентов не было динамики изменения диаметра, у 10 прирост составил $< 10\%$), в диастоле — у 34 % (у 4 пациентов динамики изменения диаметра ПА не было, у 8 был прирост $< 10\%$). Во 2-й группе патологическая реакция ПА на напря-

Таблица 1
Ультразвуковые параметры ПА до и после пробы с реактивной гиперемией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дс, мм	$3,37 \pm 0,08$ $4,03 \pm 0,09$	$3,47 \pm 0,07$ $4,06 \pm 0,11$	$3,87 \pm 0,11$ $4,32 \pm 0,11$	$4,06 \pm 0,18$ $4,40 \pm 0,17$
p		$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,05$	$< 0,01$ $> 0,05$
Дд, мм	$2,98 \pm 0,18$ $3,41 \pm 0,18$	$3,05 \pm 0,10$ $3,32 \pm 0,13$	$3,50 \pm 0,19$ $3,75 \pm 0,22$	$3,72 \pm 0,18$ $3,59 \pm 0,16$
p		$> 0,05$ $> 0,05$	$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,01$ $> 0,05$
МСК, м/с	$0,70 \pm 0,02$ $1,33 \pm 0,11$	$0,62 \pm 0,04$ $0,92 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,03$ $0,65 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,05$
p		$> 0,05$ $< 0,01$	$< 0,001$ $< 0,001$	$< 0,001$ $< 0,001$
ЭЗВД в систоле, %	$18,07 \pm 2,21$	$14,38 \pm 2,42$	$12,25 \pm 1,31^*$	$9,41 \pm 2,64^*$
ЭЗВД в диастоле, %	$16,06 \pm 2,78$	$9,22 \pm 2,57$	$5,78 \pm 3,09^*$	$-3,21 \pm 1,94^{***}$
Прирост МСК, %	$184,6 \pm 12,9$	$140,9 \pm 6,5^{**}$	$135,1 \pm 6,6^{**}$	$124,7 \pm 5,5^{***}$

Примечание: вверху – показатели до пробы, внизу – после пробы с реактивной гиперемией; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (значимость различия с контрольной группой).

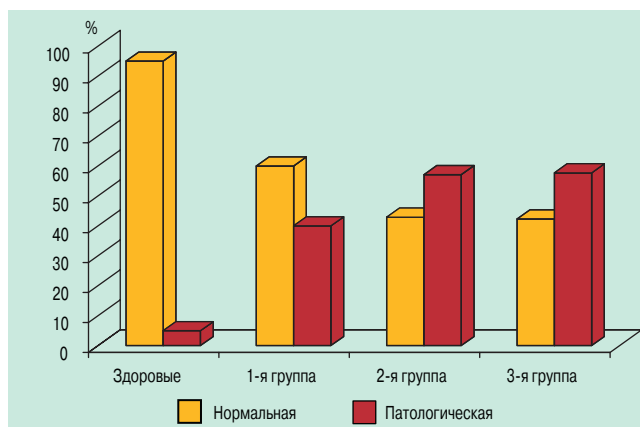


Рис. 1. Характер эндотелий-зависимой реактивности ПА в систолу у больных БА различной степени тяжести (% от общего количества в группе)



Рис. 2. Характер эндотелий-зависимой реактивности ПА в диастолу у больных БА различной степени тяжести (% от общего количества в группе)

жение сдвига в систолу была выявлена у 57 % больных (у 2 пациентов динамика не отмечена, у 14 прирост был $< 10\%$, у 4 возникала констрикторная реакция), в диастолу — у 57 % (у 2 пациентов динамики изменения диаметра ПА не было, 14 пациентов имели прирост $< 10\%$, и у 4 отмечена констрикторная реакция). В 3-й группе патологическая реакция ПА на напряжение сдвига в систолу была зарегистрирована у 58 % больных (у 4 пациентов динамика изменения диаметра не отмечена, у 3 был прирост $< 10\%$, и у 8 возникала вазоконстрикторная реакция), в диастолу — в 100 % случаев (у 5 пациентов динамики

изменения диаметра ПА не было, у 13 пациентов был прирост $< 10\%$, и у 8 — вазоконстрикторная реакция). Вазоконстрикторная реакция у больных 2-й и 3-й групп свидетельствовала о нарушении нормальной реакции ПА на напряжение сдвига.

Динамика изменения Дс ПА у больных БА в ходе пробы с нитроглицерином представлена в табл. 2. В течение всей пробы прирост диаметра ПА у больных БА, по сравнению с группой контроля, демонстрировал выраженную тенденцию к статистическому снижению, достигавшую степени статистической достоверности во 2-й группе на 3-й и 5-й мин после сублингвального приема препарата. Максимальный диаметр ПА отмечен у здоровых и больных всех 3 групп на 3-й мин.

Анализируя индивидуальную ответную реакцию ПА на действие нитроглицерина, нужно отметить, что у больных БА она имела разную направленность, в отличие от контрольной группы, где была зарегистрирована исключительно в виде вазодилатации. Лишь у 1 здорового на 1-й мин пробы динамика отсутствовала.

Как показано на рис. 3, процент вазодилаторного ответа гладких мышц сосудистой стенки убывал с нарастанием степени тяжести течения БА, а процент патологических реакций увеличивался.

Примечательно, что степени снижения ЭНВД и ЭЗВД оказались сопоставимы. Это позволяет

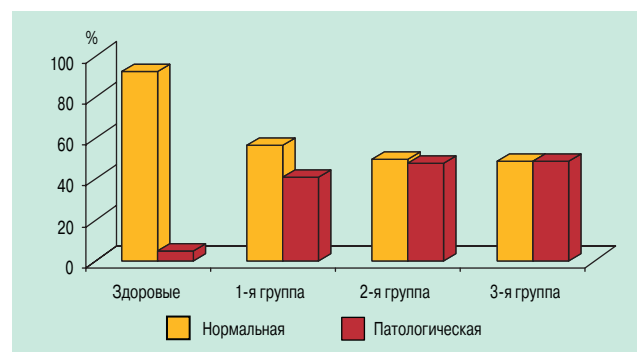


Рис. 3. Характер эндотелий-независимой реакции ПА у больных БА в ответ на пробу с нитроглицерином (% от общего количества в группе)

Таблица 2
Динамика Дс ПА (мм) и его изменений (Δ Дс, %) в ходе пробы с нитроглицерином ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	3-я группа (n = 26)
Дс, 1 мин	$4,02 \pm 0,18$	$3,98 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,18$	$4,34 \pm 0,28$
Дс, 2 мин	$4,15 \pm 0,17$	$4,19 \pm 0,16$	$4,18 \pm 0,19$	$4,51 \pm 0,26$
Дс, 3 мин	$4,32 \pm 0,19$	$4,33 \pm 0,19$	$4,23 \pm 0,22$	$4,80 \pm 0,28$
Дс, 4 мин	$4,28 \pm 0,18$	$4,16 \pm 0,21$	$4,17 \pm 0,22$	$4,59 \pm 0,18$
Дс, 5 мин	$4,24 \pm 0,16$	$4,13 \pm 0,17$	$4,08 \pm 0,23$	$4,34 \pm 0,19$
Δ Дс, 1 мин	$13,18 \pm 3,27$	$7,13 \pm 2,11$	$5,52 \pm 2,67$	$8,79 \pm 3,15$
Δ Дс, 2 мин	$17,12 \pm 2,94$	$11,36 \pm 2,24$	$9,37 \pm 2,77$	$13,38 \pm 3,38$
Δ Дс, 3 мин	$23,65 \pm 3,66$	$17,46 \pm 2,69$	$10,12 \pm 3,40^*$	$17,83 \pm 3,61$
Δ Дс, 4 мин	$19,50 \pm 3,48$	$12,89 \pm 3,39$	$10,07 \pm 3,64$	$13,38 \pm 4,93$
Δ Дс, 5 мин	$18,81 \pm 2,89$	$12,87 \pm 3,04$	$6,37 \pm 3,64^*$	$8,32 \pm 4,56$

Примечание: * — $p < 0,05$ (значимость различия с контрольной группой).

предположить, что нарушение реактивности сосудов при БА объясняется не только эндотелиальной дисфункцией, но и снижением чувствительности гладкомышечных клеток к нитроксидагическим стимулам.

Для выявления взаимосвязи нарушений сосудистой реактивности с кардиальной дисфункцией все больные БА были разделены на 2 группы по характеру ответной реакции на эндотелий-независимый стимул. В 1-ю группу вошли больные БА различной степени тяжести, у которых была выявлена нормальная ответная реакция (52 %), а во 2-ю группу — пациенты, у которых был зарегистрирован патологический ответ (48 %). Посредством дискриминантного анализа обнаружены 2 показателя, по которым вероятность различий выборок составила 99,2 %: толщина задней стенки левого желудочка в диастолу и соотношение скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка ($E / A_{лж}$). Используя дискриминантный анализ, было построено уравнение вида:

$$D = +6,877 \times E / A_{лж},$$

где D — дискриминантная функция, граничное значение которой составило 10,0. При $D < -10,0$ с высокой степенью вероятности может диагностироваться нарушение сосудистой реактивности. Данное уравнение отражает зависимость диастолической функции левого желудочка от дилататорной способности сосудов большого круга кровообращения у больных БА и может быть использовано для диагностики нарушений сосудистой реактивности по данным стандартного доплер-ЭхоКГ-исследования.

По данным корреляционного анализа выявлена тесная обратная зависимость ЭЗВД в диастоле и ОЛСС ($r = -0,75$; $p < 0,05$). При изучении корреляционных связей между показателями, характеризующими сосудистую реактивность и реактивность дыхательных путей, установлено, что дилататорная способность сосудов большого круга кровообращения находилась в обратно пропорциональной зависимости от дилататорной способности бронхов: коэффициент корреляции между ЭЗВД в диастоле и приростом объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в ответ на ингаляцию ипратропиума бромида составил $-0,59$ ($p < 0,01$). Из показателей, характеризующих эндотелий-независимую реактивность, диаметр ПА на 1, 2 и 3-й мин в пробе с нитроглицерином имел прямую связь с Δ мгновенной объемной скорости после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в ответ на ингаляцию фенотерола (соответственно $r = 0,38$ при $p < 0,05$; $r = 0,39$ при $p < 0,05$; $r = 0,38$ при $p < 0,05$).

Диаметр ПА на 2-й мин пробы с нитроглицерином прямо зависел от Δ ОФВ₁ в ответ на ингаляцию ипратропиума бромида ($r = 0,45$; $p < 0,05$) и от Δ мгновенной объемной скорости после выдоха 25 % ФЖЕЛ ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, у больных БА выявлено прогрессирующее нарушение сосудистой реактивности в большом круге кровообращения, преимущественно связанное с функциональными изменениями гладкомышечного комплекса и проявляющееся снижением дилататорной способности ПА в ответ на эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый стимулы. Изменения сосудистой реактивности в большом круге кровообращения у больных БА взаимосвязаны с нарушениями легочной и системной гемодинамики, а также с реактивностью дыхательных путей.

Литература

1. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 11–21.
2. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225–230.
3. Ребров А.П., Кароли Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 2: 38–44.
4. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2004; 5: 36–39.
5. 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; 127: 965–972.
6. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39 (2): 257–265.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное Время, 2003.
8. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC / AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42 (5): 954–970.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 1983; 68: 302–309.

Поступила 05.06.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-07:616.13/.14-092