

- tester strain for the expression of human cytochrome P450 isoforms 1A1, 1A2, 2A6, 3A4, or 3A5: catalytic activities and mutagenicity studies. *Mutat. Res.* 1999; 441 (1): 73–83.
20. Kuo C.-L., Vaz A.D.N., Coon M.J. Metabolic activation of trans-4-hydroxy-2-nonenal, a cytotoxic product of membrane lipid peroxidation and inhibitor of P450 cytochromes. *FASEB J.* 1997; 11 (1): 180, A802.
  21. Lee B.L., Benowitz N.L., Jacob P.III. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (4): 553–555.
  22. Leeder J.S., Lu X., Timsit Y., Gaedigk A. Non-monoxygenase cytochromes P450 as potential human autoantigens in anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (3): 211–225.
  23. Mannens G., Slegers G., Claeys A. Assay for acetyl-CoA: arylamine N-acetyltransferase by high-performance liquid chromatography applied to serotonin N-acetylation. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1037 (1): 1–6.
  24. Moritz K.U., Walter R., Leopold K. et al. Interferon- and streptolysin O-induced activation of protein kinases and inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases in rats. *Pharmazie* 1998; 53 (4): 268–271.
  25. Mulder G.J. Metabolic activation of industrial chemicals and implications for toxicity. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 37–44.
  26. Nyberg F. et al. Glutathione S-transferase H1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 1998; 7 (10): 875–883.
  27. Orczewska-Juzwenko K., Milejski P., Patkowski J. et al. Acetylator phenotype in patients with allergic diseases and its clinical significance. *Intern. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 28 (10): 420–425.
  28. Palon T.E., Renton K.W. Cytokine mediated down-regulation of CYP1A1 in Hepa 1 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55 (11): 1791–1796.
  29. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22 (6): 1189–1192.
  30. Schnuch A. et al. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatit.* 1998; 38 (4): 209–211.
  31. Shimada T., Martin M.V., Pruess-Schwartz D. et al. Roles of individual human cytochrome-P450 in the bioactivation of benzo(a)pyrene, 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene, and other dihydrodiol derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Res.* 1989; 49 (2): 6304–6312.
  32. Shreck R., Baeuerle A.P. Assessing of oxygen radicals as mediators in activation of inducible eucariotic transcription factor NF- $\kappa$ B. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 151–163.
  33. Stadler J., Trockfeld J., Schmalix W.A. et al. Inhibition of cytochromes P4501A by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91 (9): 3559–3563.
  34. Uetrecht J.P., Woosley R.L. Acetylator phenotype and lupus erythematosus. *Clin. Pharmacokinet.* 1981; 6 (2): 118–134.
  35. van Bladeren P.J., van Ommen B. Metabolism of reactive chemicals. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 61–72.
  36. van T'Klooster G.A.E., van Seeventer P.B., Kolker H.E. High-performance liquid chromatographic method for the routine determination of sulphadimidine, its hydroxy metabolites and N4-acetylsulphadimidine in body fluids and cell culture media. *J. Chromatogr.* 1991; 571 (1–2): 157–168.
  37. Wang S.S., Samet J.S. Tobacco smoking and cancer: The promise of molecular epidemiology. *Salud Publ. Mex.* 1997; 39 (4): 331–345.
  38. Wang W., Ballatori N. Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological functions. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (3): 335–355.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–07:616–018.74–092

А.П.Ребров, Н.А.Кароли, О.В.Мешковская

## НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Саратовский государственный медицинский университет,  
Областная клиническая больница

### NON-INVASIVE INVESTIGATION OF PERIPHERAL VESSELS' FUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.P.Rebrov, N.A.Karoli, O.V.Meshkovskaya

#### Summary

Non-invasive investigation of peripheral vessels' endothelium using mechanical blood flow enhancing of synthesis and secretion of endothelium-relaxing factor (ERF) discovers new prospects to research the endothelium in various pathologies. Nowadays there are no data of endothelium function disorders in chronic obstructive lung diseases.

The aim of this work was to assess the vessel-regulating function of endothelium using high resolution ultrasound in bronchial asthma (BA) patients.

We examined 43 BA patients which were divided into 3 groups according to the disease's phase. The 1<sup>st</sup> group consisted of 15 patients with BA exacerbation. The 2<sup>nd</sup> group involved 19 patients with finishing exacer-

bation. The 3<sup>rd</sup> group included 9 patients with stable BA. The brachial artery diameter and blood flow rate were measured with high resolution ultrasound at rest, under the reactive hyperemia and the nitroglycerine test.

BA patients showed disorders of endothelium-dependent and endothelium-independent function of the brachial artery. The ultrasonic method implicated allows to study a functional status of endothelium in BA patients under therapy with different medications modulating the endothelium function.

### Резюме

Возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелийрасслабляющего фактора (ЭРФ) потоком крови открывает новые перспективы в исследовании состояния эндотелия при различных патологических процессах. До настоящего времени практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при хронических обструктивных заболеваниях легких.

Оценка вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения у больных бронхиальной астмой (БА) является целью этой работы.

Обследованы 43 больных БА. В соответствии с фазой заболевания все больные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 15 пациентов в фазе обострения заболевания; 2-ю группу — 19 пациентов в фазе стихающего обострения; 3-ю группу — 9 пациентов в период ремиссии. С помощью ультразвука высокого разрешения были измерены диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в покое, при реактивной гиперемии и при пробе с нитроглицерином.

У больных БА выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции плечевой артерии. Используемый ультразвуковой метод позволяет изучить функциональное состояние эндотелия у больных БА и дает возможность надеяться на достоверную оценку динамики показателей функции эндотелия на фоне различных препаратов, способных модулировать его функцию.

В последнее 10-летие активно изучается эндотелиальная дисфункция при различных патологических процессах, которая может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [4]. В настоящее время выявлена важная роль эндотелия в регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов за счет высвобождения факторов сокращения (эндотелин, тромбоспанin A<sub>2</sub>, простагландин H<sub>2</sub>, ангиотензин II) и расслабления (оксид азота, простациклин, гиперполяризующий фактор) [3,4,14,16]. Оксид азота (или эндотелиальный фактор релаксации) является основным фактором релаксации сосудов. Высвобождение из эндотелия оксида азота способствует поддержанию базального сосудистого тонуса и играет ключевую роль в расширении сосудов в ответ на действие различных эндогенных веществ, включая ацетилхолин, серотонин, аденозин-5-трифосфат и брадикинин [3,4,15–17]. Высвобождение оксида азота из эндотелия под воздействием этих веществ вызывается стимуляцией специфических рецепторов эндотелиальной клетки. Кроме регуляции тонуса и структуры сосудов оксид азота участвует в таких процессах, как бронходилатация преимущественно крупных бронхов, цилиарный транспорт, воспаление и иммунная защита, оказывает антитромботическое действие [2,9,15]. Значительным прогрессом явилась возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелийрасслабляющего фактора (ЭРФ) потоком крови. Для изучения изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное дав-

ление потока крови (эндотелийзависимая дилатация) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая дилатация) используют ультразвук высокой разрешающей способности. Исследователями получены данные о нарушениях функции эндотелия при коронарном атеросклерозе, артериальной гипертонии, дислипидемии [1,4,5,8,12]. Однако до настоящего времени практически отсутствуют свидетельства нарушения функции эндотелия при хронических обструктивных заболеваниях легких, в то время как при этих заболеваниях складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции, а именно гипоксия, нарушение метаболической функции легочного эндотелия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др.

Изменениям синтеза оксида азота при бронхиальной астме (БА) посвящен ряд исследований, и он признан маркером аллергического воспаления при БА [2,11,13]. Все эти работы основаны на измерении оксида азота в выдыхаемом воздухе. Известно, что выделение оксида азота увеличивается при обострении БА, в поздней фазе ответа на аллерген, когда провоспалительные цитокины вызывают экспрессию индуцибельной NO-синтазы [2,13]. Несмотря на относительно простоту метода определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, это исследование требует наличия специальной аппаратуры. В связи с этим представляет интерес использование других неинвазивных методов определения нарушения выработки окиси азота при различных патологических процессах, в том числе при БА. Один из таких методов — выявление эндотелиальной дисфункции, осно-

ванное на оценке способности эндотелия продуцировать эндотелийрасслабляющий фактор (ЭРФ-NO) в ответ на различные стимулы (фармакологические агенты или изменение кровотока). Для изучения изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное давление потока крови (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация — ЭНВД) используют ультразвук высокой разрешающей способности.

Целью работы являлась оценка вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения у больных БА.

Обследованы 43 больных БА (21 мужчина и 22 женщины), в возрасте от 20 до 55 лет, средний возраст  $38,5 \pm 1,37$  года. Диагноз БА ставился на основании опроса больных, физикального обследования, данных исследования функции внешнего дыхания (пневмотахография, пикфлоуметрия, проба с  $\beta_2$ -агонистами).

Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), гиперхолестеринемия, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения.

Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 1 года до 10 лет. Среди обследованных больных большинство пациентов в соответствии с классификацией Г.Б. Федосеева и соавт. [10] были с инфекционно-зависимой (46,5%) и со смешанной (44,1%) — инфекционно-зависимой и атопической формами БА. Форма БА устанавливалась в соответствии с диагностическими критериями ее клиникпатогенетических вариантов [10]. Наличие атопии устанавливалось на основании наличия у больного в анамнезе аллергических заболеваний, различных видов аллергических реакций, а также в результате аллергологического обследования, включавшего постановку кожных тестов с индивидуально подобранными аллергенами в соответствии с общепринятыми правилами.

У 5 (11,8%) пациентов степень тяжести в соответствии с рекомендациями GINA определялась как легкая персистирующая, у 19 (44,1%) больных — как среднетяжелая, у 19 (44,1%) — как тяжелая. Обследование проводилось при поступлении больного в стационар (период обострения), через 2–2,5 нед перед выпиской (период стихающего обострения) и через 1–2 мес в состоянии ремиссии. В соответствии со временем обследования все больные были разделены на три группы. 1-ю группу составили 15 пациентов (средний возраст  $43,4 \pm 3,8$  года) в фазе обострения заболевания; 2-ю группу — 19 пациентов (средний возраст  $37,3 \pm 2,7$  года) в фазе стихающего обострения; 3-ю группу — 9 пациентов

(средний возраст  $33,1 \pm 3,8$  года) в период ремиссии; контрольную группу — 15 практически здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 45 лет с нормальным артериальным давлением, не страдающих сахарным диабетом, не имеющих сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Все больные БА в период обострения получали бронхорасширяющую терапию ( $\beta$ -агонисты, теофиллины). 12 пациентам в качестве противовоспалительной терапии в стационаре назначены системные глюкокортикостероиды (ГКС), а 14 пациентов получали системные ГКС более года в поддерживающей дозе 5–25 мг в пересчете на преднизолон.

За время пребывания больных в стационаре проводили следующие обязательные лабораторные исследования: клинический анализ крови, анализ мокроты с определением клеточного состава, определение холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, а также выполняли рентгенографическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию, пневмотахографию, пикфлоуметрию, доплероэхокардиографическое исследование сердца с определением систолического давления в легочной артерии по трикуспидальной регургитации.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе, методика пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (ЭНВД) [1,5]. Рассчитывали потокзависимую дилатацию, равную отношению изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии (РГ) к ее диаметру в покое. Эти изменения были представлены в процентном соотношении относительно исходного диаметра ПА, принятого за 100%. Нитроглицерин (НТГ)-зависимую дилатацию и процент увеличения скорости кровотока (реактивная гиперемия) рассчитывали аналогично.

Результаты исследования были обработаны при помощи пакета статистических программ "Microsoft Excel".

## Результаты

В контрольной группе диаметр ПА в покое был  $3,66 \pm 0,13$  мм. При реактивной гиперемии диаметр ПА увеличивался до  $4,23 \pm 0,15$  мм ( $p < 0,01$ ). Среднее значение потокзависимой дилатации для этой группы составило  $16,56 \pm 1,1\%$ . Начальная скорость кровотока составила  $0,64 \pm 0,09$  м/с, реактивная гиперемия (увеличение скорости кровотока) —  $158,65 \pm 10,8\%$ . НТГ-индуцированная дилатация со-

ставила  $17,09 \pm 1,5\%$ . Степень увеличения потокзависимой дилатации и НТГ-индуцированной дилатации определяется и исходным диаметром сосудов. Об этом свидетельствует средней степени отрицательная зависимость потокзависимой дилатации ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ) и НТГ-индуцированной дилатации ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) от исходного диаметра ПА. У здоровых лиц имеется связь между потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатацией ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ). Полученные показатели функции эндотелия у лиц контрольной группы в основном совпадают с данными других исследователей, приведенными в литературе [1,5,8].

Результаты исследования функции эндотелия у больных БА представлены в табл.1. У больных БА всех обследованных групп определяется достоверно более широкий диаметр ПА в периоды обострения ( $p < 0,01$ ) и стихающего обострения и ремиссии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с диаметром ПА у здоровых лиц. Для оценки влияния возраста на полученные данные в каждой группе больных БА были дополнительно выделены пациенты в возрасте до 35 лет. Диаметр ПА у этой группы пациентов также был больше, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Существенных различий между больными БА всех трех групп и группой контроля по начальной скорости кровотока и уровню реактивной гиперемии не выявлено. Это свидетельствует о сопоставимых исходных показателях скорости кровотока и проценте увеличения скорости при пробе с РГ у больных БА всех трех обследуемых групп и группы контроля.

Изучена связь между различными параметрами патологического процесса, органных изменений и диаметром ПА у больных БА. Оказалось, что длительность заболевания БА не оказывает существенного влияния на диаметр ПА, но имеет значение продолжительность заболевания хроническим обструктивным бронхитом. В пользу этого свидетельствует средней степени связь между длительностью анамнеза хронического обструктивного бронхита и диаметром ПА ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Необходимо учитывать, что

среди обследованных преобладали лица с инфекционно-зависимой БА, развившейся на фоне хронического обструктивного бронхита. Возможно, при изучении другого контингента больных будет также выявлено и влияние на диаметр ПА длительности заболевания БА.

При проведении корреляционного анализа установлена существенная взаимосвязь исходного диаметра ПА и жизненной емкости легких ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), пиковой скорости выдоха — ПСВ ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), систолического давления в легочной артерии ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ), но не выявлено четкой связи между исходным диаметром ПА, потокзависимой дилатацией и суточными колебаниями ПСВ (косвенным признаком выраженности гиперреактивности бронхов).

В период обострения у больных БА отмечены достоверно более низкие уровни потокзависимой дилатации ( $p < 0,01$ ) и НТГ-индуцированной дилатации ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковыми у здоровых. Таким образом, при сходных параметрах начальной скорости кровотока и величины реактивной гиперемии у больных БА в период обострения выявлено снижение как потокзависимой, так и НТГ-индуцированной дилатации сосуда, т.е. существуют нарушения как ЭЗВД, так и ЭНВД. У больных БА в период обострения выявлена достоверная разница в уровнях потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ( $p < 0,01$ ), т.е. ЭЗВД снижена достоверно больше, чем ЭНВД. В период обострения у больных БА, как и у здоровых лиц, имеется связь между уровнем НТГ-индуцированной дилатации и исходным диаметром артерии ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,01$ ). Но в отличие от здоровых у больных БА отсутствует связь между потокзависимой дилатацией и исходным диаметром ПА, между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации. Диаметр ПА в пробах с РГ и НТГ достоверно не отличается от исходного в отличие от здоровых лиц, у которых имеется достоверное увеличение диаметра артерии.

В период обострения отсутствуют существенные различия по исходному диаметру ПА, уровню поток-

Таблица 1

Параметры исследования ПА у больных БА в различные фазы заболевания ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Группа контроля (n=15) | 1-я группа (n=15)    | 2-я группа (n=19)     | 3-я группа (n=9) |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| Возраст, годы                     | $28,6 \pm 1,7$         | $44,5 \pm 2,0^{**}$  | $37,3 \pm 2,7^*$      | $33,1 \pm 3,8^*$ |
| Исходный диаметр ПА, мм           | $3,66 \pm 0,13$        | $4,6 \pm 0,18^{**}$  | $4,17 \pm 0,17^*$     | $4,2 \pm 0,2^*$  |
| Потокзависимая дилатация, %       | $16,56 \pm 1,1$        | $8,6 \pm 1^{**}$     | $10,46 \pm 1,35^{**}$ | $12,3 \pm 2,1$   |
| НТГ-индуцированная дилатация, %   | $17,09 \pm 1,5$        | $11,76 \pm 1,3^{**}$ | $15,6 \pm 1,6$        | $14,78 \pm 1,9$  |
| Начальная скорость кровотока, м/с | $0,64 \pm 0,09$        | $0,55 \pm 0,03$      | $0,65 \pm 0,04$       | $0,67 \pm 0,05$  |
| Гиперемия, % увеличения скорости  | $158,65 \pm 10,8$      | $163 \pm 14,6$       | $157,1 \pm 7,2$       | $147 \pm 5,9$    |

Примечание. Здесь и в табл.2: достоверность различий показателей больных БА с группой контроля: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Параметры исследования ПА у больных БА с различной степенью тяжести заболевания ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Группа контроля | Среднетяжелая БА         | Тяжелая БА               |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Исходный диаметр ПА, мм           | 3,66±0,13       | 4,4±0,28**<br>4,26±0,19* | 4,79±0,24*<br>4,16±0,4*  |
| Потокзависимая дилатация, %       | 16,56±1,1       | 8,23±1,3**<br>9,38±1,5** | 8,79±1,5**<br>13,42±3,48 |
| НТГ-индуцированная дилатация, %   | 17,09±1,5       | 13,25±1,2<br>15,70±2,3   | 10,48±1,9*<br>14,66±3,16 |
| Начальная скорость кровотока, м/с | 0,64±0,09       | 0,53±0,05<br>0,64±0,05   | 0,56±0,04<br>0,73±0,07   |
| Гиперемия, % увеличения скорости  | 158,65±10,8     | 161,6±19,41<br>49,2±9,9  | 64,5±15,21<br>154,2±9,7  |

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения.

зависимой и НТГ-индуцированной дилатации между больными среднетяжелой (6 человек) и тяжелой БА (9 пациентов) — табл.2. Однако у больных тяжелой астмой исходный диаметр ПА несколько больше, чем при среднетяжелой БА ( $4,79 \pm 0,24$  и  $4,4 \pm 0,28$  мм соответственно;  $p > 0,05$ ). У больных среднетяжелой БА выявлены значимые различия между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ( $p < 0,01$ ). При этом потокзависимая дилатация достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,01$ ), а уровень НТГ-индуцированной дилатации существенно не отличается от контрольных показателей ( $p > 0,05$ ). У больных тяжелой БА выявлены достоверно более низкие уровни потокзависимой ( $p < 0,01$ ) и НТГ-индуцированной дилатации по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы отсутствуют различия между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ( $p > 0,05$ ).

В период стихающего обострения имеется тенденция к уменьшению диаметра ПА ( $p > 0,05$ ), который, однако, остается существенно больше, чем диаметр ПА у здоровых лиц. Сохраняется достоверное снижение уровня потокзависимой дилатации у больных БА по сравнению с таковым у здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). Однако различий в величине НТГ-индуцированной дилатации между больными БА и лицами контрольной группы не отмечено. Таким образом, в период стихающего обострения происходит восстановление ЭНВД и сохраняется нарушение ЭЗВД. В период стихающего обострения выявлена взаимосвязь потокзависимой дилатации ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,01$ ) и НТГ-индуцированной дилатации ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ) с исходным диаметром ПА, зависимость между потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатацией ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ).

При анализе результатов обследования больных среднетяжелой (12 пациентов) и тяжелой (5 человек)

БА достоверных отличий по показателям исходного диаметра ПА, потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации получено не было (см. табл.2). Однако у больных тяжелой астмой и потокзависимая, и НТГ-индуцированная дилатация достоверно не различаются между собой и с показателями здоровых лиц. У больных среднетяжелой БА отмечается достоверно более низкий уровень потокзависимой дилатации ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковым у группы контроля и НТГ-индуцированной дилатацией ( $p < 0,05$ ).

В период ремиссии сохраняется различие между больными БА и группой контроля по исходному диаметру ПА ( $p < 0,05$ ). Отмечается дальнейшее повышение уровня потокзависимой дилатации, который становится сопоставимым с таковым у здоровых лиц. НТГ-индуцированная дилатация также достоверно не отличается от таковой в группе контроля. В период ремиссии у больных БА не отмечается достоверной разницы между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации. Сохраняется устойчивая связь между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о стабилизации функции эндотелия в период ремиссии у больных БА.

Проведенное исследование выявило исходное увеличение диаметра ПА у больных БА по сравнению со здоровыми лицами. В кровеносных сосудах клетки эндотелия постоянно испытывают напряжение сдвига, вызываемого механическими силами, необходимыми для поддержания процесса протекания крови. Обусловленные кровотоком физиологические величины сдвигового напряжения вызывают стимуляцию образования и высвобождения эндотелиальными клетками различных вазоактивных субстанций. Считается, что тонус сосудов в покое поддерживается постоянной базальной секрецией оксида азота. Различные вещества, а также механическая деформация

ция, увеличение напряжения сдвига вызывают так называемую стимулированную секрецию оксида азота и увеличивают синтез этого вещества. Напряжение сдвига пропорционально произведению показателя кровотока на вязкость крови. В связи с этим увеличивать напряжение сдвига и, как следствие, вызывать расширение артерий может не только повышение кровотока, но и повышение вязкости крови. Исследованиями доказано, что при БА, как и при других хронических обструктивных заболеваниях легких, отмечается повышение вязкости крови как в период выраженного обострения заболевания, так и при уменьшении выраженности обструктивного синдрома. Проведенное исследование выявило влияние ЖЕЛ, ПСВ на диаметр ПА, что, возможно, реализуется через вторичные механизмы, в частности через изменение вязкости крови.

В период обострения и стихающего обострения у больных БА наблюдается снижение ЭЗВД. Согласно данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, и в артериях диаметром 6 мм и менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [3,4]. Зависимость дилатации сосуда от исходного его диаметра подтверждается и собственными данными в группе контроля, в которой выявлена средней степени отрицательная зависимость потокзависимой дилатации и НТГ-индуцированной дилатации от исходного диаметра ПА. В период обострения у больных БА зависимость между исходным диаметром ПА и потокзависимой дилатацией отсутствует. Кроме того, у больных БА в период обострения выявлена достоверная разница в уровне потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ( $p < 0,01$ ). У больных БА в период обострения потокзависимая дилатация была не только достоверно ниже, чем у здоровых, но и составляла менее 10%. Следовательно, нарушение реакции эндотелия на стимулы нельзя объяснить только исходным более широким диаметром ПА.

Известно, что изменение скорости кровотока (реактивная гиперемия) вызывает изменение диаметра сосуда: артерии расширяются при увеличении кровотока и сужаются при его уменьшении [3–5]. Чувствительность артерий к скорости кровотока связана со способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига. Механизм восприятия эндотелиальными клетками импульсов, создаваемых напряжением сдвига или давлением крови, не вполне ясен. Гемодинамические силы могут действовать непосредственно на люминальную поверхность эндотелиоцитов, вызывая пространственные изменения протеинов, часть которых представлена трансмембранными интегринами, связывающими элементы цитоскелета с клеточной поверхностью. Это действие может иметь своим результатом изменение цитоскелетной архитектуры с последующей передачей информации на

различные внутри- и внеклеточные образования. Строение этих структур, способных воспринимать механические воздействия, изучено недостаточно, однако весьма вероятно, что функциональными свойствами механорецепторов могут обладать адгезивные молекулы мембраны эндотелиоцитов [6]. Напряжение сдвига участвует в регуляции синтеза и экспрессии эндотелийзависимых факторов. Нарушение ЭЗВД в период обострения и восстановление ее в период ремиссии свидетельствует о снижении способности эндотелия у больных БА к синтезу сосудорасширяющих веществ в период обострения и восстановлении функциональной активности эндотелия в период ремиссии.

По данным литературы, нарушения ЭЗВД могут быть связаны, во-первых, со снижением продукции ЭРФ, во-вторых, с генерализованным дефектом клеточных мембран, включая повреждение мускариновых рецепторов, а также могут быть нарушения внутриклеточных механизмов регуляции, проявляющиеся в уменьшении экспрессии ингибиторных G-белков, снижении метаболизма фосфоинозитолов, повышении активации протеинкиназы С. Нарушение ЭЗВД можно также объяснить снижением "механочувствительности" эндотелиальных клеток [3,6].

Однако в период обострения у больных БА отмечается не только снижение ЭЗВД, но и ЭНВД. Это может быть связано со снижением восприимчивости гладкомышечных клеток сосудов к нитровазодилаторам, что может наблюдаться при гипоксии [9]. Уменьшение вентиляционных нарушений и, как следствие, нормализация газового состава крови (стихающее обострение, ремиссия БА), возможно, приводят к восстановлению чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к действию ЭРФ, т.е. к восстановлению ЭНВД. Однако снижение уровня потокзависимой дилатации у больных БА в период стихающего обострения, вероятно, связано с сохранением нарушений функции эндотелия у больных БА, несмотря на восстановление чувствительности сосудистых гладких мышц. На возможное влияние рестриктивных и обструктивных нарушений функции легких у больных БА на функциональную способность эндотелия и чувствительность гладкомышечных клеток к нитровазодилаторам также может указывать и выявленная зависимость между ЖЕЛ, ПСВ, и исходным диаметром сосуда, и реакцией на вазодилаторы. При снижении ЖЕЛ и ПСВ происходит увеличение диаметра ПА и снижается ответ на нитровазодилаторы. С выраженностью вентиляционных нарушений, повышением вязкости, изменением газового состава крови можно также связать несколько больший исходный диаметр ПА у больных тяжелой БА по сравнению с больными среднетяжелой БА. Также при тяжелой БА отмечается достоверное снижение НТГ-индуцированной вазодилатации по сравнению с контрольной группой. Это, вероятно, связано с тем, что при тяжелой БА имеются не только нарушения

функции эндотелия, но и ответа гладкомышечных клеток сосуда на вазодилататоры.

В то же время изменение ЭЗВД нельзя, вероятно, связывать только с нарушением синтеза ЭРФ. По данным литературы, повышение скорости сдвига способствует активации образования простациклина так же, как и продукции оксида азота. Ранее нами было показано, что при БА развивается нарушение простациклинсинтезирующей способности эндотелия [7], что также может вызывать снижение ЭЗВД в период обострения и стихающего обострения при БА.

Таким образом, у больных БА выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции ПА, требующие дальнейшего изучения. Используемый нами ультразвуковой метод позволяет изучить функциональное состояние эндотелия у больных бронхиальной астмой и дает возможность надеяться на достоверную оценку динамики показателей функции эндотелия на фоне различных препаратов, способных ее модулировать.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Тер. арх. 1998; 4: 15–20.
2. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–11.
3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68–77.
4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер. арх. 1997; 6: 75–78.

5. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 3: 37–41.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. (ред.) Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х; 1997. 343–373.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Особенности реологических свойств крови у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами. В кн.: Материалы II Международной конф. по микроциркуляции и гемореологии. Ярославль; 1999. 219–222.
8. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияние рамиприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии. Кардиология 1998; 6: 44–47.
9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические obstructивные заболевания легких. М.: ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: "Невский Диалект"; 1998. 199.
10. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л.; 1988.
11. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung. Respir. Physiol. 1995; 101: 109–120.
12. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension. Am. J. Hypertens. 1999; 12: 973–979.
13. Nijkamp F.P., Folkerts G. Nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness. Arch. Int. Pharmacodyn. 1995; 329: 81–96.
14. Noll G., Lusher T.F. Influence of lipoproteins on endothelial function. Thromb. Res. 1994; 74 (1): S45–S54.
15. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Neth. J. Med. 1994; 44: 26–36.
16. Toborek M., Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. Basic Res Cardiol. 1999; 94: 295–314.
17. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium; N. Engl. J. Med. 1990; 323: 27–36.

Поступила 25.01.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–06:616.24–008.4

С.И.Овчаренко<sup>1</sup>, М.Ю.Дробизhev<sup>3</sup>, Э.Н.Ищенко<sup>2</sup>, О.В.Вишневская<sup>1</sup>,  
К.А.Батурин<sup>3</sup>, Н.А.Токарева<sup>1</sup>

#### БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ЯВЛЕНИЯМИ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ

- <sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней №1 ММА им. И.М. Сеченова,  
<sup>2</sup> межклиническое психосоматическое отделение клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова,  
<sup>3</sup> отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств  
НЦПЗ РАМН

#### BRONCHIAL ASTHMA AND HYPERVENTILATION

S.I.Ovcharenko, M.Yu.Drobizhev, E.N.Ishchenko, O.V.Vishnevskaya, K.A.Baturin, N.A.Tokareva

#### Summary

Eighty hospitalized bronchial asthma (BA) patients (50 females, 30 males) were divided in two groups according to hyperventilation occurrence. The average age was  $45.4 \pm 1.3$  years, the mean length of the illness was  $9.2 \pm 1.1$  years. The first group, which was the basic, involved 22 patients with the hyperventilation signs (16 females and 6 males) with the average age  $44.8 \pm 1.6$  years and the BA mean length  $10.4 \pm 2.3$  years. The second