

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*И. Н. Ходюшина, О. М. Урясьев*

Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова

**Влияние характерной для бронхиальной астмы (БА) вариабельной обструкции бронхов на состояние внутрисердечной гемодинамики остается недостаточно изученным. Установлена зависимость расстройства легочной гемодинамики от выраженности обструктивного синдрома и фазы воспалительного процесса.**

**Изменение реологических свойств крови по типу синдрома гипервязкости приводит к нарушению легочной и сердечной микроциркуляции. Легочная гипертензия, возникающая при обострении БА, усиливает нагрузку на правые отделы сердца. Гипоксемия вызывает дисбаланс между транспортом кислорода и его тканевыми потребностями. Все эти факторы приводят к легочно-сердечной недостаточности.**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, реологические свойства крови, легочная гемодинамика, легочная гипертензия, легочно-сердечная недостаточность.

Бронхиальная астма представляет глобальную проблему здравоохранения - в мире живет около 300 млн. больных БА. Заболеваемость и смертность от БА постоянно увеличивается. Распространенность заболевания среди взрослого населения в некоторых регионах достигает 30%, в странах Европы – более 5%. [6].

При хронических обструктивных заболеваниях в наибольшей степени проявляется тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких. В результате проблема из пульмонологической переходит в кардио - пульмонологическую. Ремоделирование сердца, возникающее в ответ на повреждение, приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости, в конечном итоге определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких.

Несмотря на то, что основной функцией системы кровообращения является транспортная, участие ее в физиологических и патологических процессах в организме весьма многообразно. Поэтому, оценивая роль этой системы в воспалительных процессах органов дыхания, необходимо рассматривать происходящие изменения на всех уровнях: организменном, органном (прежде всего в бронхах и легких), клеточном, субклеточном и молекулярном.

Надо отметить, что клинические, функциональные и морфологические изменения, происходящие в сердечно - сосудистой системе при воспалении, как правило, представляют собой сложную цепь причинно-следственных и тесно связанных между собой проявлений патологии. Поэтому доступные объективной оценке патологические сдвиги обычно являются результатом одновременного влияния многих факторов: гипоксемии, гиперкапнии, обструкции бронхов и связанных с нею нарушений вентиляции, интоксикации продуктами измененного метаболизма тканей, патологическим воздействием биологически активных веществ, нарушений реологических свойств крови и др.

Выраженность изменений сердечно-сосудистой системы и, соответственно, клинические ее проявления зависят от распространенности поражений бронхов, а также фазы процесса.

Известно, что изменения в малом круге у больных бронхиальной астмой могут быть связаны как с нарушениями центральной гемодинамики, так и с расстройствами легочной микроциркуляции. По наблюдениям многих авторов у больных с не резко выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, нормальными показателями напряжения кислорода в артериальной крови давление в легочной артерии и минутный объем крови не превышают нормальных цифр [3, 10, 15]. На фоне повторных обострений, при прогрессировании расстройств функции внешнего дыхания, изменения гемодинамики также становятся более выраженными.

Возрастающие нарушения бронхиальной проходимости, диффузионной способности и объемных показателей легких, приводящие к хронической гипоксемии и гиперкапнии, могут вызывать развитие умеренно выраженной легочной гипертензии в покое и повышение давления наполнения правого желудочка [4, 7].

При изучении гемодинамики малого круга кровообращения у больных во время обострения бронхиальной астмы многие авторы стремятся оценивать функциональное состояние и нагрузку на правый желудочек по уровню давления в легочной артерии, величине объемного кровотока, толщине миокарда и размерам правых отделов сердца, легочно-сосудистому сопротивлению. Приводятся данные о том, что почти у 20% больных с легочной гипертензией толщина миокарда правого желудочка не превышала нормальных значений и, напротив, у трети больных с нормальным давлением в легочной артерии была выявлена гипертрофия правого желудочка. Более того, у некоторых больных отмечалась дилатация правого желудочка без сколько-нибудь существенного утолщения стенки правого желудочка в условиях нормального уровня давления в легочной артерии. Считается, что это связано с развитием у больных с хронической бронхо - легочной патологией дистрофических и аутоиммунных процессов в миокарде в результате длительного инфекционно-воспалительного процесса и гипоксии [14].

Наблюдаемое при обострении бронхиальной астмы увеличение объема циркулирующей крови может приводить к гемодинамически значимой перегрузке правого желудочка. Несмотря на то, что масса эритроцитов может существенно повышаться, отношение объема крови в легких к общему объему циркулирующей крови остается практически неизменным, в отличие от больных с недостаточностью левого желудочка. Объем циркулирующей плазмы и вне сосудистой жидкости в легких также увеличивается.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в патогенезе бронхиальной астмы, и в частности, воспалительного процесса в бронхах расстройства микроциркуляции играют важную роль, определяя в значительной мере клиническое течение и прогрессирование патологического процесса [1, 8, 10].

В настоящее время микроциркуляция подразумевает закономерности не только капиллярного кровотока, но и гемогидродинамику в микрососудах диаметром от 2 до 250 мкм - в артериолах, прекапиллярах, капиллярах, посткапиллярах, венулах, лимфатических терминалях - движение и поведение элементов крови, закономерности гемокоагуляции, транскапиллярного обмена, состояние сосудистой стенки, периваскулярных структур, т. е. все процессы в сосудах и окружающих тканях, которые обеспечивают в них гемодинамический и метаболический гомеостазис [18]. Сосудистые изменения характеризуются утолщением сосудистой стенки, возникающим уже на ранних этапах заболевания. Утолщение интимы является первым структурным изменением с дальнейшим увеличением содержания гладкомышечных элементов и инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа [11]. У умерших во время приступа удушья больных бронхиальной астмой наблюдалось полнокровие мелких сосудов, расположенных вблизи от бронхиол, расширение артерио-венозных шунтов, диапедезные кровоизлияния по плевре. Особенности структурной перестройки сосудистой сети легких у этих больных некоторые авторы связывают с аллергическим васкулитом [20].

У больных бронхиальной астмой выявлена негетерогенная гиперинфляция легких: участки с разной степенью вздутия непостоянные, мигрирующие по легким, в которых вследствие выключения альвеолярной вентиляции и микроциркуляции не осуществляется полноценный газообмен [21]. Происходящие при воспалительных процессах в легких изменения на клеточном и субклеточном уровнях оказывают существенное влияние на реологические свойства крови, а через нарушенный обмен биологически активных веществ и гормонов - на регуляцию местного и системного кровотока. Смешанные, эритроцитарные и тромбоцитарные агрегаты в капиллярном, посткапиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла легких и плевры определялись у 78% больных с дыхательной недостаточностью. Распространенность внутрисосудистых нарушений увеличивается при обострении воспалительного процесса, нарастании бронхиальной обструкции. Немаловажное значение в усугублении гемореологических расстройств могут приобретать повторные эпизоды повышения проницаемости [20].

Оценивая состояние вязкости крови у больных бронхиальной астмой, большинство исследователей находили ее увеличенной [2,9]. В ответ на артериальную гипоксемию у больных бронхиальной астмой возникает полицитемия с повышением гематокрита до 70%, что значительно повышает вязкость крови, давая возможность некоторым исследователям относить этот фактор к числу увеличивающих легочно-сосудистое сопротивление и нагрузку на правые отделы сердца. Сочетание этих изменений при бронхиальной астме, особенно при обострении заболевания, вызывает ухудшение свойств текучести крови и развитие патологического синдрома повышенной вязкости. Вместе с тем, повышенная вязкость крови у этих больных может наблюдаться при нормальном гематокрите вязкости плазмы.

Особое значение для реологического состояния крови имеют агрегационные свойства эритроцитов. Практически во всех работах, в которых изучался этот показатель у больных бронхиальной астмой, указывается на повышенную способность к агрегации эритроцитов. Причем часто наблюдалась тесная связь между увеличением вязкости крови и способностью эритроцитов к агрегации [5]. В процессе воспаления у больных бронхиальной астмой в кровяном русле резко увеличивается количество грубодисперстных положительно заряженных белков (фибриногена, С-реактивного белка, глобулинов), что в сочетании с уменьшением числа отрицательно заряженных альбуминов обуславливает изменение гемoeлектрического статуса крови. Адсорбируясь на эритроцитарной мембране, положительно заряженные частицы вызывают снижение ее отрицательного заряда и суспензионной стабильности крови [18].

На агрегацию эритроцитов у больных бронхиальной астмой оказывают влияние иммуноглобулины всех классов, иммунные комплексы и компоненты комплемента. Эритроциты определяют реологию крови и еще одним своим свойством - деформируемостью, т.е. способностью претерпевать значительные изменения формы при взаимодействии друг с другом и с просветом капилляров. Снижение деформируемости эритроцитов вместе с их агрегацией способно приводить к блокированию отдельных участков в системе микроциркуляции. Считается, что эта способность эритроцитов зависит от эластичности мембраны, внутренней вязкости содержимого клеток, отношения поверхности клеток к их объему. У больных бронхиальной астмой почти все исследователи находили снижение способности эритроцитов к деформации [9,12]. В качестве причин усиления жесткости мембран эритроцитов считаются гипоксия, ацидоз и полиглобулия. При развитии хронического воспалительного бронхолегочного процесса прогрессирует функциональная недостаточность, а затем возникают грубые морфологические изменения эритроцитов, которые проявляются ухудшением их деформационных свойств. Вследствие увеличения жесткости эритроцитов и образования, необратимых эритроцитарных агрегатов возрастает "критический" радиус проходимости микрососудов, что способствует резкому нарушению тканевого метаболизма.

Роль агрегации тромбоцитов в гемореологии представляет интерес, прежде всего, в связи с необратимостью ее (в отличие от эритроцитарной) и активным участием в процессе склеивания тромбоцитов целого ряда биологически активных веществ, имеющих существенное значение для изменений сосудистого тонуса и формирования бронхоспастического синдрома. Агрегаты тромбоцитов имеют и прямое блокирующее капилляры действие, образуя микротромбы и микроэмболы. В процессе прогрессирования бронхиальной астмы развивается функциональная недостаточность кровяных пластинок, которая характеризуется нарастанием агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов на фоне снижения их дезагрегационных свойств [17]. В результате необратимой агрегации и адгезии наступает "вязкий метаморфоз" тромбоцитов, в микрогемодиализаторное русло выбрасываются различные биологически активные субстраты, что служит пусковым механизмом процесса хронического внутрисосудистого микросвертывания крови, который характеризуется существенным усилением интенсивности формирования фибрина и тромбоцитарных агрегатов.

Воспалительные повреждения легочной ткани при бронхиальной астме обуславливают нарушения ее метаболических функций, которые не только непосредственно влияют на состояние микрогемодинамики, но и вызывают выраженные изменения гематогистологического обмена. У больных бронхиальной астмой выявлена прямая зависимость между повышением проницаемости капиллярно-соединительнотканых структур и увеличением концентрации гистамина и серотонина в кровеносном русле. У этих больных отмечаются нарушения метаболизма липидов, глюкокортикоидов, кининов, простагландинов, что приводит к срыву механизмов клеточной и

тканевой адаптации, изменению проницаемости микрогемососудов и развитию капиллярно-трофических расстройств. Морфологически эти изменения проявляются периваскулярным отеком, точечными кровоизлияниями и нейродистрофическими процессами с повреждением периваскулярной соединительной ткани и клеток паренхимы легких.

Выявленное увеличение внутриклеточного содержания нитрат-ионов в приступный период свидетельствует о том, что образуемый кровяными пластинками оксид азота, являющийся короткоживущей молекулой, подвергается окислению с переходом в нитраты в большей степени при тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астме. Это может свидетельствовать о степени вовлеченности  $\text{NO}_3$  в процессы регуляции активности аллергического воспаления, сопровождающегося увеличенной проницаемостью сосудистой стенки, которая, в свою очередь, зависит от метаболической активности тромбоцитов.

Вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ, складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции. Результатом воздействия оксида азота непосредственно на гладкомышечную клетку в месте повреждения эндотелия является вазоконстрикция, что прямо противоположно его физиологическому эффекту. Вазоконстрикция, в свою очередь, усугубляет гемостазиологическую дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудов, что говорит о тесной взаимосвязи функционального состояния тромбоцитов и эндотелия. Итак, в острую фазу заболевания выявлены отклонения параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся ослаблением антитромбогенного потенциала, усилением необратимой агрегации кровяных пластинок, процессов липопероксидации, повышением внутриклеточного содержания биаминов, нитрат-ионов и увеличением жесткости цитомембран тромбоцитов, что косвенно отражает повышение коагуляционных свойств крови.

В период клинической ремиссии бронхиальной астмы сохранялись отклонения первичного звена гемостаза, но степень их выраженности была меньшей по сравнению с острой фазой заболевания. Улучшение липидного состава свидетельствуют, скорее всего, о снижении выраженности дестабилизирующих метаболизм цитомембранных процессов в кровяных пластинках, что, в свою очередь, ведет к уменьшению интенсификации коагуляционного гемостаза через менее активированные тромбоциты. Снижение внутриклеточного уровня  $\text{NO}_3$  является, скорее всего, результатом уменьшения синтеза индуцибельной  $\text{NO}$ -синтетазы кровяных пластинок за счет регресса активности иммуногенных провоспалительных стимулов в сочетании с падением захватывающей способности тромбоцитов по отношению к оксиду азота и указывает на увеличение выраженности антитромбогенного потенциала. В эту фазу заболевания отмечено также снижение повреждающего действия биаминов на легочный эндотелий, что косвенно подтверждается уменьшением уровня биологически веществ (серотонин, катехоламины). Снижение уровня десквамации эндотелия в эту фазу заболевания, вероятно, свидетельствует об уменьшении выраженности иммуноопосредованных механизмов эндотелиальной дисфункции и увеличении тромборезистентности сосудистой стенки [13].

Итак, в период клинической ремиссии выявлено уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции и снижение прокоагулянтной активности тромбоцитов, о чем свидетельствовало улучшение их качественно-количественных и функциональных характеристик, что отражает уменьшение риска развития тромботических проявлений при хроническом аллергическом воспалении.

По данным литературы, у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания нарушение гемодинамического и метаболического гомеостаза в результате значительного иммунокомплексного повреждения сосудов микроциркуляторного русла легких отрицательно сказывается на общей динамике тканевой воспалительной реакции и является одним из механизмов хронизации и прогрессирования патологического процесса.

Таким образом, существование тесных взаимосвязей между микроциркуляторным кровотоком в тканях и метаболизмом этих тканей, а также характер этих изменений при воспалении у больных бронхиальной астмой, свидетельствуют о том, что не только воспалительный процесс вызывает изменения микрососудистого кровотока, но и со своей стороны, нарушение микроциркуляции приводит к усугублению течения воспалительного процесса, т.е. возникает порочный круг [16].

Сосудистой системой легких в значительной степени обеспечиваются нереспираторные их функции и, в частности, способность легочной ткани регулировать уровень ряда веществ, циркулирующих в крови. Большую роль в этом играют клетки эндотелия легочных капилляров, внутренняя поверхность которых содержит определенно расположенные глобулярные структуры, соответствующие скоплениям ферментов. Предполагается, что исчезновение или активация vasoактивных пептидов при прохождении через легкие зависит от наличия гидролитического фермента на люминарной поверхности эндотелиальной выстилки капилляров. Участие эндотелия микрососудистой сети легких в метаболизме многогранно: инактивация серотонина и норадреналина, превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2, синтез факторов свертывания крови, синтез интерлейкинов и др.

В последние годы активно изучаются механизмы миграции клеток воспаления (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) из кровеносного русла в очаг бронхо-легочного воспаления и роль в этом эндотелиальных клеток и их молекулярных структур. В частности, известно, что во время обострения бронхиальной астмы увеличение количества воспалительных клеток в слизистой бронхиального дерева идет параллельно с повышенной экспрессией специфических молекул адгезии в эндотелиальных клетках посткапиллярных венул [19]. К ним относятся E-селектин, внутриклеточная молекула адгезии-1 (ICAM) и молекула адгезии клетки сосуда-1 (VCAM-1). Под влиянием медиаторов и цитокинов происходит нарушение регуляции взаимодействия этих молекул с лейкоцитами, создаются условия для приближения циркулирующих клеток к стенкам посткапиллярных венул, пенетрации через них и дальнейшей миграции в слизистую.

Таким образом, при локализации процесса воспаления в органах дыхания происходит широкое и многообразное вовлечение в патогенез системы кровообращения. Любой рассматриваемый уровень оценки патологических изменений (от целостного организма до молекулярного) свидетельствует о том, что происходящие изменения в сердечно-сосудистой системе не только являются следствием воспаления, но и, что не менее важно, благодаря различным регулирующим механизмам, в значительной степени определяют течение самого воспаления. При этом выраженность клинических, функциональных, биохимических и других проявлений зависит как от особенностей воспалительного процесса, так и от реакции на него макроорганизма. Коррекция нарушений в системе кровообращения у этих больных может играть, безусловно, важную роль в процессе их лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О. В. Микроциркуляторное кровообращение у больных неспецифическими заболеваниями легких // Автореф. дис. ...докт. мед. наук.-М., 1983.- 23 с.
2. Александров О. В., Шеншина А. М., Алехина Р. М. и др. Терминальное кровообращение у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Терапевт арх.-1981.-1981.-№ 12.- с. 60-66.
3. Волкова Л. И., Штейнгардт Ю. Н. Соотношение между показателями легочной гемодинамики и функции внешнего дыхания у больных хроническим бронхитом // Тез. докл. 5-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. - М., 1995.-№ 1311.
4. Гармаш В. Я., Соколов А. В., Ракита Д. Р. Роль регуляции дыхания в формировании дыхательной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом // Терапевт арх.-1991. -№ 3.-с. 62-67.
5. Гельфер Л. Ф. Изменение показателей газообмена, кининогенеза, микроциркуляции у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой с дыхательной недостаточностью и коррекция их тренталом. Автореф. дис. канд. мед. наук. - Куйбышев, 1985.-22 с.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006./ Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г. М., 2007.
7. Егоршин В. Ф., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Терапевт арх.-1978.- № 4.-с. 102-105.
8. Жданов В. Ф., Амосов В. И., Синицина Т. М., Ярцева Е.Э. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией // Терапевт арх.- 1991.- №10.- с. 144-146.

9. Жданов В. Ф., Кузубова Н. А. Изменения гемореологии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХНЗЛ) и возможности коррекции их тренталом // 1-й Съезд фтизиатров и пульмонологов Украины ( тезисы докладов ). - Винница.- 1993.-с. 263-264.
10. Казанбиев Н. К. Легочная гемодинамика при хронических заболеваниях легких // Тез. докл. 5-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. - М., 1995.- № 453.
11. Кароли Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико- функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения. Дис. ...докт. мед. наук.- Саратов, 2007.-с. 24-26.
12. Кузубова Н. А. Роль микроциркуляторных и гемореологических изменений в патогенезе бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита и их лечебной коррекции тренталом: Автореф. дис... канд. мед. наук.- СПб, 1992,- 23с.
13. Ларюшкина Р. М., Рывкин А. И. , Линькова Ю. А. и др., Аллергология.-2004 №4- с. 20-23.
14. Палеев Н. Р., Одиноква В. А., Черейская Н. К. и др. Морфология миокарда при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией, по результатам эндомикардиальной биопсии // Кардиология.- 1991.-№ 12.- с. 76-79.
15. Палеев Н. Р., Черейская Н. К. Царькова Л. Н. и др. Радиокордиография и реография легочной артерии в диагностике нарушений гемодинамики и сократительной функции правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология.-1990.- № 7.- с. 64-67.
16. Рывкин А. И.Состояние микрогемодикуляции при бронхиальной астме у детей // Педиатрия-2005- №6. с. 7-12.
17. Сахарчук И. И., Дудка П. Ф., Скакальская Л. М. и др. Влияние  $\alpha$ -токоферола на агрегационную активность тромбоцитов у больных хроническим легочным сердцем // Врач. Дело.- 1984.-№ 8. с. 41-43.
18. Федосеев Г. Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. – СПб.: Нордмедиздат. 1998.-с.429-440.
19. Федосеев Г. Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб.: Нордмедиздат. 2006.-308 с.
20. Чернеховская Н. Е., Федорова Т.А., Андреев В. Г., Кириллов М. М. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких.-М.: Экономика и информатика, 2005.-192 с.
21. Чичерина Е. Н., Шипицына В. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести // Проблема туберкулеза и болезней легких: Ежемес. н .- практ. Журнал / М: Медицина, 2003. №8.- с.25-28.

## CHANGES OF HEMODYNAMICS IN THE PATIENTS BRONCHIAL ASTHMA

I. N. Khodyushina, O. M. Uryasyev

**Influence of reversible obstruction , that is typical for asthma, on intracardial hemody names is not quite clear. It is known that corelations exist between pulmonary hemodynamics disorders and the gravity of obstructive syndrome and also the phase of inflammation.**

**The reological changes (hyporviscidty) lead to pulmonary and cardial circulation disorders. Pulmanary hypertension taking place in astma attack increases loading of the right chambers of the heart. Hypoxemy leads to disbalance between oxygen clemand and distribution .All these factors lead to cardial respiratory insufficiency.**

**Key words:** asthma, blood rheology, pulmonary hemodynamics, pulmonary hypertension, pulmonary heart disease.

Урясьев О.М. – к.м.н., доцент, зав.кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии и гематологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Рязань, [root@ryazgmu.ryazan.ru](mailto:root@ryazgmu.ryazan.ru)