

М.М.Кириллов, И.В.Присяжнюк, Т.Г.Шапвалова, О.Г.Казбан, Ю.И.Ямчук

**ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
НА СИСТЕМУ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ГЕМОСТАЗА**

Саратовский военно-медицинский институт;
Саратовский государственный медицинский университет

AN IMPACT OF VARIOUS MEDICATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA
TO MICROCIRCULATION AND HAEMOSTASIS

M.M.Kirillov, I.V.Prisyazhniuk, T.G.Shapovalova, O.G.Kazban, Yu.I.Yamchuk

Summary

A complex evaluation of microcirculation and haemostasis status was performed in 250 bronchial asthma patients against the background of treatment with systemic glucocorticosteroids, **Theopec**, and **Saltos**. A significant but not simple impact of the medications to these systems was noted. This fact requires further monitoring the haemoreological and haemocoagulating parameters.

Резюме

Проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и гемостаза у 250 больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при использовании различных видов медикаментозного воздействия, в том числе системных глюкокортикостероидов, теопека и сальтоса. Отмечено существенное, но неоднозначное влияние на эти системы лекарственной терапии, что требует динамического контроля за гемореологическими и гемокоагуляционными параметрами.

На протяжении последних 10-летий бронхиальная астма (БА) остается одной из важнейших проблем здравоохранения в мире. Это обусловлено неуклонным ростом распространенности заболевания, встречающегося в настоящее время у 5% населения пла-

неты. Несмотря на значительные успехи в изучении механизмов развития заболевания, в том числе связанных с нарушениями микроциркуляции (МЦ), гемореологии и гемостаза [5,15], многие вопросы остаются спорными и не решенными, не оценивают

состояние этих систем комплексно, в динамике курсовой терапии с учетом степени тяжести и стадии БА и не раскрывают их патогенетической значимости.

В целях оптимизации применения курсовых медикаментозных программ (глюкокортикоиды, метилксантины, сальтос) в лечении больных БА на основе комплексной оценки состояния системы микроциркуляции и гемостаза с учетом тяжести течения заболевания, выраженности бронхообструктивного синдрома, степени эндогенной интоксикации, гипоксемии и характера лечения обследовано 250 больных БА, находившихся на лечении в Пульмонологическом центре Саратова. Возраст пациентов составил 18-52 года, из них 47 (58,8%) мужчин и 103 (41,2%) женщины. Длительность заболевания составила в среднем 7,8 года. Больные были разделены на группы в соответствии с критериями Международного соглашения по проблемам диагностики и лечения БА [16].

1-ю группу составили 35 больных с БА легкого течения (БАЛТ), получавшие в стационаре парентеральные и пероральные бронхолитические средства; 2-ю группу — 105 больных БА среднетяжелого течения (БАСТ) с эпизодическим использованием пероральных бронходилататоров до поступления в стационар и курсовым их применением в клинике без использования системных глюкокортикостероидов (СГК). 3-я группа была представлена 50 больными БА среднетяжелого течения с непостоянным приемом СГК при систематической бронхолитической терапии до поступления в пульмонологическое отделение и с назначением лечебных доз СГК в клинике (БАСТ+СГК). 4-ю группу составили 60 пациентов с БА тяжелого течения (БАТТ) с систематическим приемом бронхолитиков и СГК до и после поступления в стационар.

В лечении больных в зависимости от тяжести заболевания использовались различные виды медикаментозного воздействия, в том числе СГК, метилксантины (МК — эуфиллин, теопек) и β_2 -агонисты. Влияние сальтоса (С) на состояние системы гемостаза изучали у 122 больных. Для проведения клинико-медикаментозных сопоставлений были выделены: основная группа (пациенты, получавшие только С, — 13 человек, С на фоне теопека (Т) — 50 человек, комбинированную терапию — С, Т и СГК — 59 человек) и сравнительная (77 больных, получавших только Т и 51 человек, принимавших Т и СГК). Больным в течение первых 7–10 дней назначали также внутривенные инъекции эуфиллина. Подавляющее большинство пациентов обследовано трижды: в фазе обострения (при поступлении в стационар, до начала курсовой терапии), затихающего обострения (на 10-12-е сутки госпитализации, в период максимальной медикаментозной нагрузки) и начинающейся ремиссии — 18-20-е сутки (перед выпиской).

Контрольную группу составили 15 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Помимо динамического клинического наблюдения за состоянием больных, были использованы общеклинические, дополнительные (аллергологическое обследование, исследование ФВД, бронхоскопия, определение молекул средней массы — МСМ, лейкоцитарного индекса интоксикации — ЛИИ, газового состава крови и кислотно-основного состояния — КОС), а также специальные методы исследования МЦ, гемореологии и гемостаза.

Микроциркуляторный кровоток исследовали с помощью конъюнктивальной биомикроскопии с определением по методу *В.С.Волкова и соавт.* [13] периваскулярного (KI_1), сосудистого (KI_2), внутрисосудистого (KI_3) и общего (KI_0) индексов. Реологические свойства крови оценивались по показателям гематокрита (Ht) и вязкости при скоростях сдвига 20, 100 и 200 c^{-1} на ротационном вискозиметре методом *В.Н.Захарченко и соавт.* [8] с последующим подсчетом индексов деформации (ИДЭ) и агрегации эритроцитов (ИАЭ). Эффективность доставки кислорода в ткани определялась по *J.F.Brun и соавт.* [17]. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали по результатам манжеточной пробы по *C.F.Borchgrevink* [2], количеству тромбоцитов, их АДФ-индуцированной агрегации (*J.Born* [2]), а также по определению активности 3-го пластиночного фактора по *S.F.Rabiner и O.Hrodek* [2]. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза судили по времени свертывания нестабилизированной крови (ВСК) по *R.J.Lee, P.D.White* [12], силиконовому времени свертывания цельной крови (СВ) по *H.Margulies, N.Barker* [2] и плазмы по *F.K.Beller, H.Graeff* [2], каолиновому времени свертывания цельной крови и плазмы по *P.Hattersley* [2], индексу диапазона контактной активности (ИДКА) [17], тромбиновому времени (ТВ) по *R.M.Biggs, R.G.Macfarlane* [12] и протромбиновому времени (ПТВ) по *A.I.Quick* [12], уровню фибриногена (ФГ) по *P.A.Рымберг* [14], активности XIII фактора [1]. Антикоагуляционная активность крови оценивалась по уровню активности антитромбина III (АТ III) по *K.Marbet, Winterstein* [2], содержанию гепарина в крови методом титрования сульфатом протамина, а состояние системы фибринолиза — по определению плазминовой активности крови (АП) [11], активности активаторов плазминогена (ААП) [12] и по естественному лизису фибринового сгустка (ФА) [7,9]. Для объективизации степени нарушений рассчитывали коэффициент тромбоопасности (КТО) [10]. Для выявления ДВС-синдрома выполнялся фенантролиновый тест [6], этаноловый [12] и Р-нафтоловый [2] тесты.

Микроциркуляторные, гемокоагуляционные и гемореологические расстройства в виде замедления микроциркуляции при нарастании неравномерности калибра отдельных венул, гиперкоагуляционного сдвига (достоверное снижение СВ и ИДКА, $p < 0,05$) с патологически высокой вязкостью крови (в 1,25 раза превышавшей контроль) в периоде обострения

фиксируются даже у больных БАЛТ. По мере утяжеления заболевания отмечались нарастание микроциркуляторных внутрисосудистых нарушений с распространенной агрегацией форменных элементов и одновременное снижение их деформирующих способностей. Прогрессирующие расстройства гемостаза проявлялись усилением функциональной активности тромбоцитов и нарастанием прокоагулянтной активности крови с возникновением коагулопатии потребления и снижением противосвертывающего потенциала у больных БАТТ.

Показатели фибринолиза в анализируемых группах выявляли неоднозначную направленность: компенсаторное возрастание АП при БАЛТ и БАСТ сменялось снижением уровня ФА и ААП при БАТТ. Прогрессивно нарастающий уровень РФМК и положительные тесты на наличие продуктов паракоагуляции служили специфическими маркерами латентного ДВС-синдрома.

Корреляционный анализ показателей, полученных в период обострения в группе больных БАСТ, выявил положительную связь между показателями ФВД и системы гемостаза, свидетельствующую о соподчиненном ухудшении бронхиальной проходимости и усугублении гемокоагуляционных расстройств. Обнаружена также существенная зависимость между активностью воспалительного процесса и гиперкоагуляционными сдвигами, а также компенсаторной активации фибринолиза в этих условиях. При изучении корреляционной зависимости между показателями системы МЦ, гемостаза, фибринолиза и гемореологическими параметрами достоверные связи установлены между СВ и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r=-0,51$) как свидетельство однонаправленности изменений тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, СВ и АТ III ($r=0,62$) как доказательство снижения антикоагулянтной активности крови при усугублении гиперкоагуляционных сдвигов, ПТВ и АП ($r=-0,46$) как подтверждение активации фибринолиза в ответ на гиперкоагуляцию, КИ₃ и вязкостью крови ($r=-0,85$), доказывающей параллельное изменение вязкостных свойств крови и внутрисосудистых нарушений МЦ.

У всех больных сравнительной группы на фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая динамика разной выраженности в зависимости от степени тяжести БА. Параллельно наблюдалось снижение уровня эндогенной интоксикации и степени гипоксемии без полной нормализации показателей к дебюту ремиссии при БАТТ.

По мере стихания обострения нормализация основных микроциркуляторных, гемореологических и гемокоагуляционных показателей происходила только в группе БАЛТ. У больных БАСТ при достоверном улучшении КИ₀, вязкостных характеристик крови, существенном снижении до контрольной величины степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоци-

тов ($p<0,05$) наблюдалась лишь тенденция к уменьшению исходных гиперкоагуляционных сдвигов (нормализация ИДКА, увеличение СВ), сопровождающаяся нарастающей активацией фибринолиза (достоверно возрастающие в динамике ФА, АП и ААП более чем на 40% от исходного уровня). В группах же БАСТ СГК и особенно БАТТ к дебюту ремиссии сохранялись выраженные нарушения МЦ и гемореологии. Нарастание коагуляционного потенциала крови у этих больных сопровождалось ослаблением антикоагуляционных свойств и депрессией фибринолиза (достоверное уменьшение активности АТ III и уровня эндогенного гепарина, а также снижение ФА, АП и ААП к 3-му периоду; $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов, получавших СГК, отмечалась диссоциация направленности динамики клинко-функциональных показателей и изменений МЦ и гемостаза, подтверждающая данные литературы о гиперкоагуляционных эффектах СГК [4,5,13]. Вместе с тем у больных 2-й группы в периоде обострения показатели, характеризующие активацию фибринолиза (ФА, АП, ААП, ПДФ), достоверно превышали таковые в 3-й группе, а к началу ремиссии достоверно возрастали, несмотря на нормализацию к этому времени рН, газового состава крови, функционального состояния тромбоцитов, реологических параметров и отсутствие признаков активации свертывающей системы. Все это может свидетельствовать о возможном стимулирующем влиянии на фибринолиз Т (табл.1). При включении в комплексное лечение СКГ нарастание коагуляционного потенциала сопровождалось, помимо ослабления антикоагуляционных свойств крови (к началу ремиссии у больных 3-й группы активность АТ III оказалась достоверно меньше, чем во 2-й), четкой депрессией фибринолиза. Ингибирующее действие СГК на функциональную активность тромбоцитов подтверждалось достоверной положительной динамикой степени их АДФ-индуцированной агрегации ($p<0,05$) и имело однонаправленный характер с влиянием МК.

При включении в терапию С был отмечен более отчетливый общеклинический результат у больных БАЛТ и БАСТ. Вместе с тем отмечено снижение эффективности С по мере утяжеления заболевания.

Отличительной особенностью основной группы явилось возникновение ранней и более выраженной диссоциации между динамикой клинко-функциональных показателей и направленностью гемокоагуляционных параметров. Так, даже в группе БАЛТ при улучшении общего состояния пациентов, нормализации показателей ФВД к периоду ремиссии не происходило полного восстановления исходно измененных параметров и сохранялись расстройства МЦ и гемореологии (внутрисосудистые нарушения, патологически высокая вязкость крови с изменением функциональных свойств эритроцитов), умеренная активация коагуляционного гемостаза (укорочение СВ, уменьшение ИДКА, $p<0,05$) и фибринолиза

Показатели системы гемостаза и фибринолиза у больных БА различной степени тяжести, получавших терапию С, в период начала ремиссии ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=15)	БАЛТ (n=11)	БАСТ (n=43)	БАСТ Г (n=26)	БАТТ (n=30)
Тромб., $10^9/\text{л}$	214,0±9,8	226,9±3,6	231,4±13,9*	224±7,1*	194±4,1*,**
3 ф. тромб., с	11,9±1,79	13,7±1,3	12,4±1,1	16,1±2,2*	16,6±1,1*
АДФагр., %	46,6±2,3	47,2±0,8	50,6±1,9	50,8±2,03	64,1±2,2*,**
ВСК, с	396±14,8	335,3±18,2	312,6±7,4*	249±7,4*,**	296±9,3*,**
СВ, с	230±8,3	181,2±4,8*	178,1±3,6*	176,4±4,9*	178±7,3*
ИДКА, %	70,16±0,3	64,1±1,6*	63,6±1,6*	64,9±0,8*	64,4±2,1
ПТВ, с	18,0±1,1	20,3±1,3	24,2±1,9*	23,3±1,8*	26,1±2,3*,**
ФГ, г/л	2,81±0,10	3,09±0,12	3,01±0,02	3,01±0,078	2,85±0,10
XIII фактор, с	71,63±4,8	71,8±1,9	66,7±3,4	56,8±2,3*,**	59,3±2,2*
Св. гепар., ЕД	8,4±0,48	6,9±1,2	4,6±0,4*	5,6±0,6*	5,0±0,9*
АТ III, с	18,4±1,3	19,4±0,95	14,0±1,0*,**	13,8±0,7*	14,3±0,6*
ФА, %	15,6±0,3	19,6±1,3*	21,6±1,1*	13,2±0,6*,**	13,0±0,9*
АП, мм ²	58,5±0,2	72,1±1,6*	93,3±6,2*,**	52,6±1,3*,**	43,6±2,7*,**
ААП, мм ²	52,1±8,6	59,9±2,4	71,8±5,3*,**	24,8±2,4*,**	28,5±2,3*

Примечание. ** — различие с предыдущей группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

менение теопека способствует активации фибринолиза, сальтоса — одновременной активации коагуляционного и фибринолитического звеньев. Системные глюкокортикостероиды, оказывая существенное прокоагулянтное действие, снижают литическую способность крови, что приводит в целом к усугублению ДВС-синдрома.

- Суммарное действие на гемостаз комбинации теопека+сальтоса+системных глюкокортикостероидов приводит к взаимному потенцированию прокоагулянтных свойств каждого препарата и ингибированию фибринолитической активности за счет преобладающего влияния системных стероидов.
- Особенность влияния медикаментозных программ, включающих сальтос, на систему гемостаза состоит в формировании более выраженной диссоциации неблагоприятной динамики состояния этой системы и благоприятных клинико-функциональных сдвигов в состоянии больных, происходящих к периоду ремиссии.
- Это определяет необходимость динамического контроля за гемореологическими и гемокоагуляционными параметрами, особенно у гормонозависимых больных БАТТ, получающих сальтос.
- ДВС-синдром, выявленный у больных БА, на фоне применения базисной и бронхолитической терапии требует раннего назначения антитромботических препаратов (трентал в комбинации с гепарином) с целью эффективного предотвращения микроциркуляторных и гемокоагуляционных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Балуда В.П., Жукова Н.А., Рукавенкова Ж.Н. Определение активности XIII фактора ускоренным методом. Лаб. дело 1965; 7: 417.
- Лабораторные методы исследования гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольберг Е.Д. и др. Томск; 1980.
- Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. Клин. мед. 1976; 7: 115-118.
- Георгиева С.А., Клячкин Л.М. Побочное действие лекарств на свертываемость крови и фибринолиз. Саратов: СГУ; 1979.
- Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смолянский А.Я. Тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных стероидозависимой формой бронхиальной астмы. Клин. мед. 1991; 1: 83-85.
- Елыкомов В.А., Момот А.П. Способ определения количества РФМК в плазме крови: Метод. рекомендации. М.; 1989.
- Еремин Г.Ф., Цыпкина А.П., Лычев В.Г. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз: Материалы IV Всесоюзной конф. Саратов; 1975; Т.2: 52-54.
- Захарченко В.П., Ларионов С.М., Безгребельная Е.С. Вискозиметр для исследования реологических характеристик крови. Лаб. дело. 1982; 11: 55-57.
- Котовщикова М.А., Кузник Б.И. Исследование естественного лизиса фибринового сгустка. Там же 1962; 6: 5-6.
- Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической медицине. Клин. мед. 1998; 3: 8-14.
- Меньшиков В.В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987. 171-172.
- Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина; 1993.
- Миронова Ж.А. Влияние глюкокортикоидной терапии на показатели системы гемостаза у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 1998.
- Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови. Лаб. дело 1961; 6: 6-7.

15. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.Р. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы. Пульмонология 1992; 3: 23-29.
16. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; Т.1: 424-429.
17. Brun J.F., Micallef J.P., Supparo J. et al. Maximal oxygen uptake and lactate thresholds during exercise and related to blood viscosity and erythrocyte aggregation in professional football players. Clin. Hemorheol. 1995; 15 (12): 201-212.