

М. М. Егорова, О. А. Овчинникова, Е. П. Петроченко, А. О. Ослякова, В. В. Якусевич

Модификация реологических свойств крови и функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких под влиянием препарата тиотропиум бромид (Спирива)

Проведено исследование реологических свойств крови и функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких, прослежены изменения этих параметров под воздействием препарата тиотропиум бромид.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реологические свойства крови, микроциркуляция, функция внешнего дыхания, бронходилатация, тиотропиум бромид.

M. M. Egorova, O. A. Ovchinnikova, E. P. Petrochenko, A. O. Oslyakova, V. V. Yakusevich

Modification of Blood Rheological Properties and the External Breath Function of Patients with a Chronic Obstructive Illness of Lungs under the Influence of Tiotropium Bromide (Spiriva)

The research of rheological blood properties and the external breath function of patients with a chronic obstructive illness of lungs was made, changes of these parameters under the influence of tiotropium bromide are tracked.

Keywords: a chronic obstructive illness of lungs, rheological blood properties, microcirculation, the external breath function, bronchodilatation, tiotropium bromide.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, развивающееся под воздействием вдыхаемых поллютантов (патогенных частиц и газов, чаще всего табачного дыма). Она является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [16]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [13]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти, что составляет около 4 % в общей структуре [14]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50 % от общего количества смертельных случаев [7–11]. У больных хроническими воспалительными заболеваниями легких в ответ на артериальную гипоксию наблюдается компенсаторная стимуляция эритропоэза, развитие полицитемии с повышением

уровня гематокрита. Наряду с этим, при заболеваниях легких часто отмечается гиперагрегация форменных элементов крови и как следствие – нарушение микроциркуляции [1–3, 5, 6].

В терапии ХОБЛ в качестве бронхорасширяющих средств могут применяться β_2 -агонисты, антихолинергические препараты или их комбинации. В то же время М-холинолитики признаны препаратами выбора в связи с тем, что парасимпатикотония представляет собой ведущий обратимый механизм бронхиальной обструкции при этом заболевании. Представителем относительно новой генерации антихолинергических препаратов является тиотропиум бромид (ТБ). В ходе многочисленных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ТБ [15, 17, 20] подтверждено достоверное превосходство препарата в сравнении с плацебо и ИБ во влиянии на показатели бронхиальной проходимости, ситуационную потребность в короткодействующих бронхолитиках, выраженность одышки, частоту и тяжесть обострений заболевания, показатели качества жизни [18]. Принципиально важным является свойство ТБ замедлять темпы прогрессирующего падения показателей бронхиальной проходимости. Кроме

того, было доказано превосходство ТБ над сальметеролом и плацебо в ходе 6-месячного исследования [12], а также над формотеролом в ходе 12-месячного применения [4].

Тиотропий не только не повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности, а наоборот, снижает риск летальности от сердечно-сосудистых причин (на 27 %) и число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций (на 16 %) [19]. Механизм благоприятного влияния препарата ТБ на состояние сердечно-сосудистой системы до конца не ясен. Одной из возможных точек приложения является воздействие на реологические свойства крови. При выборе и оценке терапии необходимо иметь четкое представление о том, какие процессы инициирует тот или иной препарат, поэтому информация о влиянии его на потоковые свойства крови очень важна.

Материалы и методы

В исследование после подписания письменного информированного согласия были включены 107 человек, из них 80 пациентов (77 мужчин и 3 женщины) с хронической обструктивной болезнью легких I–IV степени тяжести и 27 человек (17 мужчин и 10 женщин) в качестве группы контроля. В группе больных ХОБЛ объем форсированного выдоха (ОФВ1) составил в среднем 45,24 % от должного, в группе контроля – 101,05 % от должного. Средний возраст больных составил $62,9 \pm 7,5$ лет, лиц контрольной группы – $30,22 \pm 2,2$ лет. Средняя длительность заболевания составила 7,95 лет. В исследование не были включены лица, страдающие сопутствующей патологией, которая могла бы повлиять на реологические характеристики крови (гематологические заболевания, нарушение функции печени и почек, перенесенный в течение последнего года инфаркт миокарда, стенокардия напряжения выше II функционального класса).

Среди пациентов с ХОБЛ 5 пациентов (6 %) соответствовали I стадии заболевания, 35 человек (44 %) – II стадии, 32 человека (40 %) – III стадии, 8 человек (10 %) – IV стадии по классификации GOLD (2007), основанной на постбронходилатационном значении ОФВ1. Таким образом, доля пациентов со II и III стадиями составила 84 %.

Комплексное обследование пациентов проводилось общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами для верификации диагноза и оценки степени тяже-

сти. Всем обследуемым были проведены спирометрия, бодиплетизмография и измерение диффузионной способности легких на аппарате MedGraphics, Elite Series Plethysmograph. Специальное реологическое обследование включало определение вязкости цельной крови и суспензий эритроцитов с гематокритом (Ht) 40 % в плазме и в неагрегирующей среде, вязкости плазмы. Измерение проводилось с помощью капиллярного полуавтоматического вискозиметра. Уровень гематокрита был измерен с помощью специальной микрогематокритной центрифуги TH-21 (Германия). Степень агрегации эритроцитов оценивали с помощью микроскопии разбавленной крови с видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения. Эффективность доставки кислорода к тканям определяли по формуле: $TO_2 = Ht/\eta$, где η – вязкость крови. Были рассчитаны индексы ригидности эритроцитов, показатели вязкости внутреннего содержимого эритроцита и эффективности транспорта кислорода в ткани.

Для оценки влияния препарата Спирива на реологические характеристики крови отмытые эритроциты инкубировали в среде, содержащей 4 нг/мл тиотропия бромидом, что соответствовало концентрации препарата в плазме крови после ингаляции 18 мкг порошка.

Также изучался эффект препарата Спирива *in vivo* после однократного применения в курсе стандартной терапии. После проведения всех описанных выше процедур пациенту предлагалось провести ингаляцию 1 дозы (18 мкг) препарата Спирива при помощи ингалятора HandiHaler. По прошествии 2 часов с момента введения лекарства пациенту повторно производился забор крови для изучения модификации ее реологических свойств под воздействием препарата, а также повторно проводилось исследование функции внешнего дыхания для определения обратимости полученных ранее изменений.

Результаты исследования

По результатам исследования функции внешнего дыхания ОФВ1 в группе пациентов с ХОБЛ составил 45,24 % от должного значения, индекс Тиффно – 58 % от должного. Показатель DLCO (66,2 % от должного) соответствовал пограничным значениям легкой степени тяжести (60–95 %). В группе больных ХОБЛ были выявлены более низкие значения показателей DLCO и отношение DLCO к альвеолярному объему (DLCO/VA) по сравнению с группой контроля на 32 % и 18 % со-

ответственно ($p < 0,001$). Общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО) и соотношение ОО/ОЕЛ у больных ХОБЛ оказались повышенными на 12 % ($p < 0,01$), 83 % и 56 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровым контролем и составили 187 %, 116,6 % и 156 % от должных значений. У обследованных лиц из группы контроля все показатели функции внешнего дыхания находились в пределах нормальных значений.

Через 2 часа после ингаляции Спиривы при повторном проведении спирометрии был зафик-

сирован рост показателей ФВД: ОФВ1 и форсированная жизненная емкость легких увеличились на 13 % ($p < 0,001$). Проводимость дыхательных путей возросла на 56 % ($p < 0,01$) при снижении бронхиального сопротивления на 23 % ($p < 0,001$). Показатели DLCO и DLCO/VA после однократного применения тиотропиума бромидом остались неизменными. Показатели ФВД у больных ХОБЛ, а также их изменение под воздействием Спиривы отражены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка ФВД у больных ХОБЛ до и через 2 часа после однократного применения Спиривы в дозе 18 мкг

Показатель	До	После	% отличий
ФЖЕЛ (FVC)	78 ± 2,21	88 ± 2,35	13***
ОФВ1 (FEV1)	45 ± 1,9	51 ± 2,08	13***
ИТ (FEV1/FVC)	58 ± 1,77	58 ± 1,87	0
ОО (RV)	187 ± 8,34	157 ± 6,96	- 16***
ОЕЛ (TLC)	116,6 ± 2,84	113 ± 2,44	- 3*
ОО/ОЕЛ (RV/TLC)	156 ± 3,78	142 ± 3,92	- 9***
DLCO	66,2 ± 2,42	66,2 ± 2,2	0
DL/VA	79,2 ± 2,63	79,7 ± 2,56	0,6
VA	84,1 ± 1,72	84 ± 1,83	0,1
Raw	327,5 ± 26	253 ± 23	- 23***
Gaw	32,1 ± 2,65	50 ± 7,7	56**

Обозначения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$; ФЖЕЛ(FVC) – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1(FEV1) – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ИТ (FEV1/FVC) – индекс Тиффно – отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; ОО (RV) – остаточный объем легких; ОЕЛ (TLC) – общая емкость легких; ОО/ОЕЛ (RV/TLC) – отношение остаточного объема легких к общей емкости; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; DL/VA – отношение диффузионной способности к альвеолярному объему; Raw – бронхиальное сопротивление; Gaw – проводимость дыхательных путей.

В ходе обследования у больных ХОБЛ были выявлены выраженные нарушения текучести крови. Вязкость крови при всех напряжениях сдвига была повышена на 23–27 % по сравнению с группой контроля, вязкость плазмы – на 21,5 % ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ вязкость суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом 40 % в физиологическом растворе и в аутологичной плазме при разных напряжениях сдвига была повышена на 19,5–25,3 % ($p < 0,001$) и на 22–24 % ($p < 0,001$) соответственно, что свидетельствовало о снижении деформируемости красных кровяных клеток. Достоверно выше в группе больных ХОБЛ были показатели гемоглобина и гематокрита (на 9,7 % и 8,8 % соответственно, $p < 0,001$). Эти изменения были связаны с повышением степени гемоконцентрации. Такое потоковое поведение крови, в свою очередь, привело к выраженному снижению кислородтранспортного потенциала крови на 27,5 % ($p < 0,001$). Не было получено достоверных изменений индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, показателя вязкости их внутреннего содержимого. Полный ге-

мореологический профиль пациентов с ХОБЛ представлен в нашей статье «Гемореологический профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией».

После инкубации эритроцитов в среде, содержащей 4 пг/мл тиотропиума бромидом, было выявлено достоверное улучшение их пластичности: снизилась вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе при высоких и средних напряжениях сдвига на 8,7 % ($p < 0,001$), 6,7 % и 5,5 % ($p < 0,05$), при этом снижение вязкости при низких напряжениях сдвига было недостоверным. Наряду с этим, уменьшилась вязкость суспензии эритроцитов и в плазме на 8,9 % ($p < 0,001$) при высоких напряжениях сдвига, на 6,6 % ($p < 0,001$) при средних и на 6,8 % ($p < 0,05$) при низких. Об улучшении пластичности эритроцитов свидетельствовало и снижение индекса деформируемости Tk на 6,4 % ($p < 0,001$). Под влиянием препарата тиотропиум бромид *in vitro* было получено увеличение индекса эффективности доставки кислорода в ткани на 9,3 % ($p < 0,001$) (рис. 1).

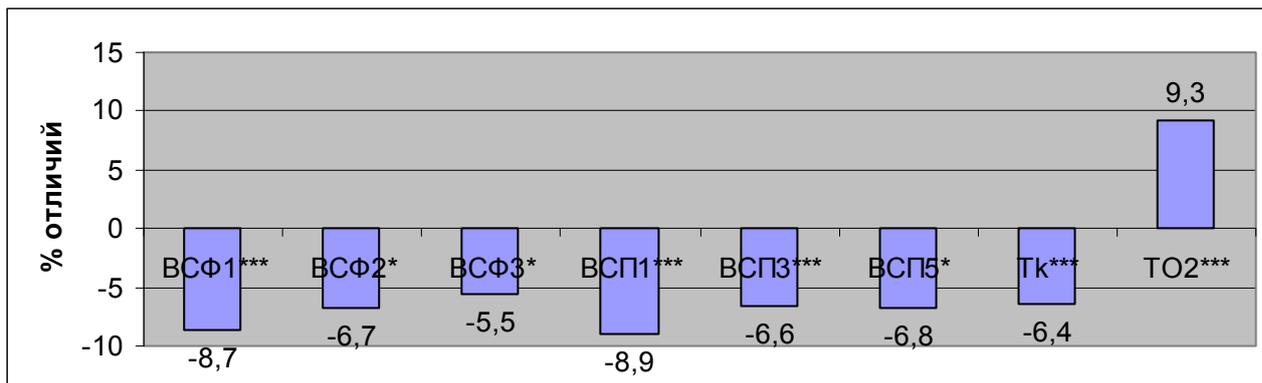


Рис. 1. Модификация микрореологических параметров и кислородтранспортной функции крови у пациентов с ХОБЛ под влиянием препарата тиотропиум бромид in vitro

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$; *** – различия достоверны при $p < 0,001$; ВСФ1, ВСФ2, ВСФ3 – вязкость суспензии эритроцитов при высоких и средних напряжениях сдвига соответственно; ВСП1, ВСП3, ВСП5 – вязкость суспензии эритроцитов при высоких, средних и низких напряжениях сдвига соответственно; Тк – индекс ригидности эритроцитов по L. Dintenfass; $ТО_2$ – индекс эффективности транспорта кислорода.

Также было изучено влияние однократного применения препарата тиотропиум бромид в виде ингаляции 18 мкг порошка на реологические свойства крови. Было зафиксировано уменьшение вязкости цельной крови на 4,4 % ($p < 0,01$) при высоких и на 6,8 % ($p < 0,001$) при средних напряжениях сдвига. На 6,7 % ($p < 0,001$) снизился показатель гематокрита, что также благоприятно отразилось на текучести крови. Гематокрит снизился в большей степени, чем вязкость крови, в результате чего

не было получено значимых изменений кислород-транспортного потенциала крови. Под влиянием Спиривы увеличилась пластичность эритроцитов, о чем свидетельствовало снижение вязкости суспензии красных клеток в плазме в среднем на 8,5 % ($p < 0,05$), однако расчетные индексы деформируемости К и Тк, показатель вязкости внутреннего содержимого эритроцитов повысились на 7,5 % ($p < 0,01$), 7,5 % ($p < 0,001$) и 39,3 % ($p < 0,001$) соответственно (рис. 2).

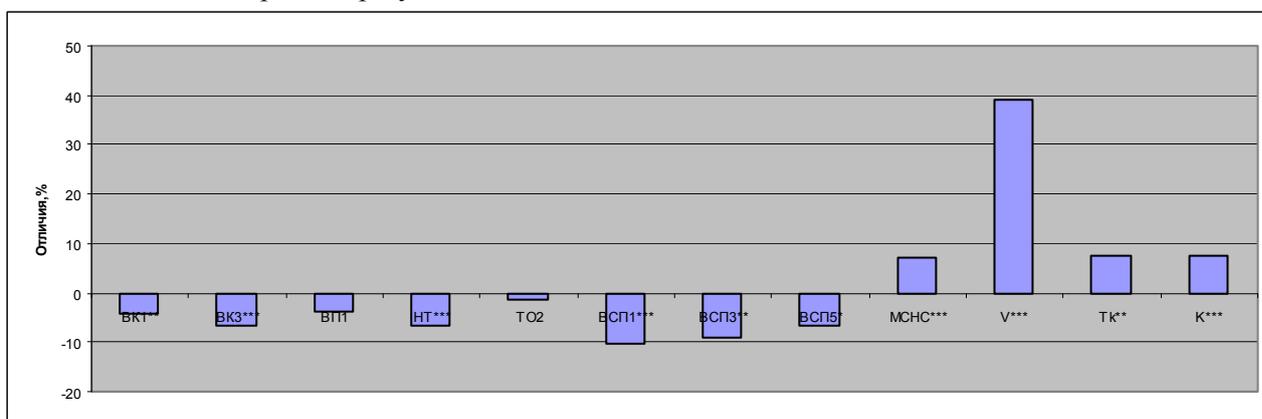


Рис. 2. Модификация гемореологического профиля у пациентов с ХОБЛ до и после однократного применения тиотропиума бромид в виде ингаляции 18 мкг порошка

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$, ** – различия достоверны при $p < 0,01$, *** – различия достоверны при $p < 0,001$. ВК1, ВК3 – вязкость крови при высоких и средних напряжениях сдвига; ВП1 – вязкость плазмы при напряжении сдвига $1,06 \text{ Н/м}^2$; НТ – гематокрит; $ТО_2$ – индекс эффективности транспорта кислорода; ВСП1, ВСП3, ВСП5 – вязкость суспензии эритроцитов при высоких, средних и низких напряжениях сдвига соответственно; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; V – вязкость внутреннего содержимого эритроцита по P. Ross (1977); Тк – индекс ригидности эритроцитов по L. Dintenfass; К – индекс деформируемости эритроцитов по D. Quemada (1978).

Обсуждение результатов

Изменения функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в среднем соответствовали III степени тяжести заболевания. Наличие деструк-

ции альвеолярно-капиллярной мембраны и, следовательно, уменьшение эффективной площади газообмена было подтверждено низкими показателями DLCO и DL/VA в группе обследованных

больных. Результаты бодиплетизмографии также свидетельствовали о наличии эмфиземы: были повышены показатели ОО, ОЕЛ и ОО/ОЕЛ.

В литературе имеются немногочисленные данные о нарушениях реологических свойств крови при хронических воспалительных заболеваниях легких. Одним из наиболее важных патогенетических факторов развития тканевой и органной гипоксии при заболеваниях органов дыхания и сердечно-сосудистой системы являются расстройства микроциркуляции, что, в свою очередь, обусловлено нарушениями реологических свойств крови. Проведенная нами комплексная оценка гемореологических параметров у больных с ХОБЛ позволила выявить у них значительное повышение вязкости цельной крови и плазмы, ухудшение деформируемости эритроцитов и, как следствие, снижение кислородтранспортного потенциала крови. В ответ на артериальную гипоксию происходило повышение уровня гематокрита. Ряд авторов указывали на наличие гиперагрегации эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях легких [1–3, 5, 6]. Они изучали свойства красных клеток крови у пациентов, которые страдали ХОБЛ или хроническим бронхитом в сочетании с другой патологией: хроническим легочным сердцем [2], ишемической болезнью легких [3], гипертонической болезнью [6]. В ходе данного исследования не было выявлено статистически значимого увеличения показателей агрегации. Это может быть связано с тем, что основное заболевание у обследованных пациентов было в стадии ремиссии. Кроме того, мы не включали больных с тяжелой сопутствующей патологией, которая могла бы повлиять на реологические показатели.

В настоящее время препаратом выбора для лечения ХОБЛ является М-холинолитик тиотропиум бромид. Известно, что, помимо бронходилатации, Спирива снижает риск летальности от сердечно-сосудистых причин и число серьезных кардиоваскулярных нежелательных реакций [19]. Мы предположили, что эти свойства ТБ могут быть обусловлены его положительным влиянием на реологические свойства крови. В эксперименте *in vitro* было показано повышение пластичности эритроцитов и

улучшение кислородтранспортной функции крови под воздействием Спиривы. Произошло как уменьшение вязкости суспензии эритроцитов при различных напряжениях сдвига в физиологическом растворе и в плазме, так и снижение показателя индекса деформируемости. Вероятно, в большей степени положительный реологический эффект препарата реализуется на уровне сосудистой сети бронхов, так как его системное действие минимально. Однако и после однократного приема ТБ в виде ингаляции порошка были отмечены благоприятные изменения гемореологического профиля у пациентов с ХОБЛ. Было зафиксировано повышение текучести цельной крови и суспензии эритроцитов в плазме, снизился гематокрит. Причем последний уменьшился в большей степени, чем вязкость крови, что привело к росту отдельных расчетных показателей: индексов деформируемости и вязкости внутреннего содержимого эритроцитов.

Выводы

1. У больных ХОБЛ наблюдается значительное повышение вязкости цельной крови и плазмы.
2. При ХОБЛ характерным является снижение деформируемости эритроцитов, что подтверждается повышением вязкости цельной крови при высоких напряжениях сдвига и вязкости суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом.
3. Для ХОБЛ характерно снижение кислородтранспортной функции крови, что отрицательно сказывается на тяжести течения заболевания за счет ухудшения перфузии органов и тканей, повышения общего сосудистого сопротивления, развития микроциркуляторных нарушений.
4. Тиотропиум бромид улучшает микрореологические свойства крови при ХОБЛ и повышает эффективность доставки кислорода в ткани, что показано в эксперименте *in vitro*.
5. Однократный прием тиотропиума бромида в виде ингаляции 18 мкг порошка, наряду с бронходилатацией, оказывает благоприятное воздействие на гемореологический профиль больных с ХОБЛ.

Библиографический список

1. Бурдули, Н. М., Аксенова, И. З. Нарушение агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции [Текст] / Н. М. Бурдули, И. З. Аксенова // Клини. мед. – 2004. – Т. 82, № 8. – С. 34–37.
2. Гаврисюк, В. К., Ячник, А. И. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
3. Гуменюк, Н. И., Лишневская, В. Ю. Влияние реосорбалакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хрониче-

- ским обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневецкая // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
4. Игнатъев, В. А. Опыт длительного лечения тиотропия бромидом больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В. А. Игнатъев, О. Н. Титова, М. А. Каменева, О. А. Суховская // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 74–78.
5. Ковальчук, Т. А., Шохова, М. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Т. А. Ковальчук, М. А. Шохова // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 204–208.
6. Сияченко, О. В., Гольденберг, Ю. М., Костина В. Н. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании [Текст] / О. В. Сияченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. – 2006. – №3. – С. 54–57.
7. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo // Sweden. Circulation. – 2001. – №103. – P. 3086–3091.
8. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. – 2005. – №128. – P. 2640–2646.
9. Rosengren A., Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men // Int. J. Epidemiol. – 1998. – №27. – P. 962–969.
10. Camilli A.E, Robbins D.R, Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease // Am J Epidemiol. – 1991. – №133. – P.795–800.
11. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease// Lancet. – 1996. – №348. – P. 567–572.
12. Brusasco V., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Health outcomes in 6-month placebo-controlled trial of once-daily tiotropium compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD // Thorax. – 2003. – №58. – P.47–55.
13. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study // Lancet 2007. – №370. – P. 741–750.
14. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. – 2004. – №23. – P. 932–946.
15. Cremers J.P., Wincken W., van Noord J.A., Bantje Th., Korducki L., Moonen D., Cornelissen P.J.G. (Belgian/Dutch Study Group). Tiotropium (TIO) reduces the incidence of COPD exacerbations compared to ipratropium (IB) // Eur Respir J. – 2000. – №16 (Suppl 31). – 54s.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
17. Greefhorst A.P.M., Wincken W., van Noord J.A., Korducki L., Moonen D., Cornelissen P.J.G. (Belgian/Dutch Study Group). Improvement in perceived dyspnea in COPD patients receiving tiotropium vs ipratropium bromide (Atrovent) // Eur Respir J. – 2000. – №16 (Suppl 31). – 54s.