

## ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.111.6 + 615.017

О. А. Овчинникова, И. А. Тихомирова

### Реологические свойства крови как объект фармакологической коррекции при хронической обструктивной болезни легких

Применение титропиума бромида при терапии заболеваний дыхательной системы способствует повышению эффективности газообмена и оказывает непосредственное влияние на реологические свойства крови (оптимизируя нарушенные при данном заболевании микрореологические свойства эритроцитов).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эритроциты, микроциркуляция, газообмен, реологические свойства крови.

O.A.Ovchinnikova, I.A.Tikhomirova

### Rheological Blood Properties as a Subject of Pharmacological Correction in a Chronic Pulmonary Disease

Use of tiotropium bromide for the treatment of the respiratory system diseases results in improvement of the efficiency of gas exchange and in rheological blood properties changes (based on the optimization of erythrocyte microrheological properties impaired in chronic obstructive pulmonary disease).

**Keywords:** a chronic obstructive pulmonary disease, erythrocytes, microcirculation, gas exchange, rheological blood properties.

#### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к часто встречающимся заболеваниям. Актуальность проблемы ХОБЛ, особенно в пожилом возрасте, обусловлена быстрым прогрессированием заболевания с развитием гипертензии и декомпенсированного легочного сердца и, как результат, частичной или полной потерей трудоспособности. Согласно современным представлениям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – «заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока; ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов» [7, 8]. Главная мишень ХОБЛ – органы дыхания. Основные клинические проявления ХОБЛ – кашель, выделение мокроты и прогрессирующая одышка [1,6].

По данным ВОЗ и Европейского респираторного общества к 2020 г. количество смертей от ХОБЛ может приблизиться к 6 млн. ежегодно,

что выведет ее с четвертого на третье место в ряду важнейших причин смертности населения. Социальная значимость ХОБЛ продолжает расти, в том числе и потому, что за последнее десятилетие XX – начало XXI века число курильщиков в России увеличилось примерно в 10 раз [4, 9].

#### Материалы и методы

В исследование после получения информированного согласия были включены 28 условно здоровых испытуемых мужчин, средний возраст –  $28,3 \pm 2,9$  лет, и 39 мужчин с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), средний возраст которых составил  $63,2 \pm 7,2$  года. Реологические измерения включали: измерение кажущейся вязкости крови и суспензии эритроцитов при фиксированном  $Ht=40\%$  при различных напряжениях сдвига; определение агрегируемости эритроцитов методом оптической микроскопии с видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения; оценку деформируемости красных клеток крови по индексу элонгации в проточной микрокамере [5]. Эффективность

доставки кислорода к тканям определяли по отношению вязкости крови к показателю гематокрита. Содержание АТФ в эритроцитах измеряли с помощью люминометра ЛЮМ-1 («Люмтек», Москва), который предназначен для высокочувствительного измерения интенсивности хеми- и биолюминесценции (слабых оптических свечений) в видимой области спектра, возникающей при протекании ряда биохимических и/или химических реакций в растворах. Принцип действия люминометра основан на измерении интенсивности люминесценции растворов с последующим расчетом концентрации определяемого вещества по градуировочной зависимости.

### Результаты и обсуждение

С позиций доказательной медицины наиболее эффективными методами терапии ХОБЛ на сегодняшний день признаются: отказ от курения или снижение его интенсивности (беседы врача, никотинзамещающая терапия); фармакотерапия (антибиотики, бронхолитическая терапия, вакцинация, муколитики, ингаляционные или системные глюкокортикостероиды. Немедикаментозное лечение: газовая терапия (различные газовые смеси); чрескожная электростимуляция диафрагмы (ЧЭСДМ); экстракорпоральное лечение при вторичном плеторическом синдроме (эритроцитоз) [2,3].

Применяемый в курсе стандартной терапии при лечении хронической обструктивной болезни легких лекарственный препарат Спирива (тиотропиум бромид), является М-холиноблокирующим средством. Результатом ингибирования М<sub>3</sub>-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у лиц с хронической обструктивной болезнью легких.

Целью нашего исследования было оценить возможный реологический эффект этого препарата, поскольку известно, что красные клетки крови на своей мембране также имеют мускариновые рецепторы. Для этого эффект препарата Тиотропиума бромид (Спирива) оценивали после однократного ингаляционного применения препарата в курсе стандартной терапии пациентов.

Анализ реологических свойств крови у лиц с хронической обструктивной болезнью легких выявил повышенную на 35 % ( $p < 0,001$ ) вязкость цельной крови у больных ХОБЛ в сравнении с нормой, что обусловлено более высокими показателями Ht (на 50 %,  $p < 0,01$ ) и вязкости плазмы (на 21 %,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

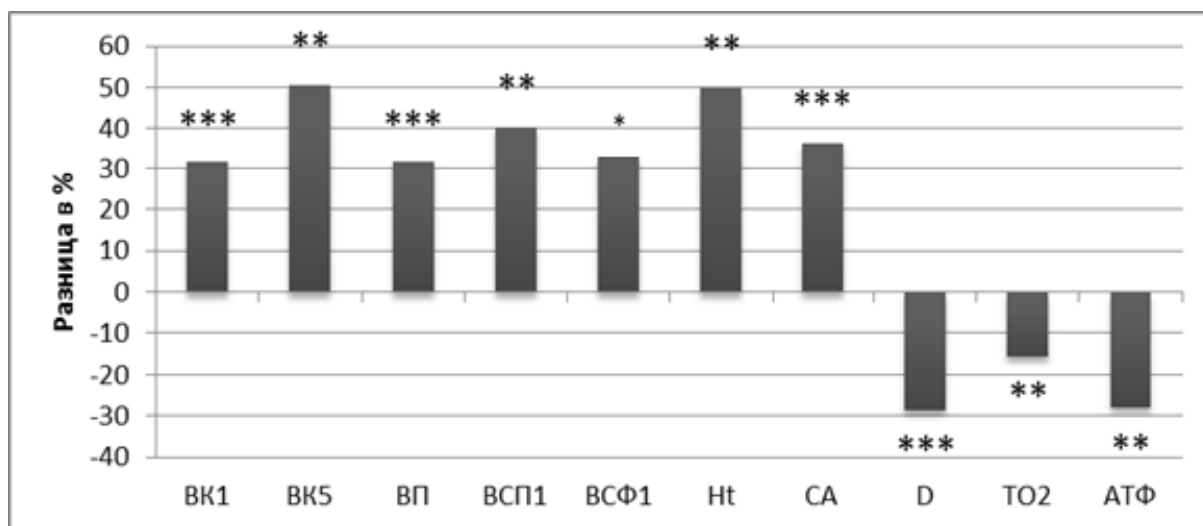


Рис. 1. Изменение микрореологических свойств у больных ХОБЛ по сравнению с контролем

Обозначения: ВК – вязкость цельной крови; ВП – вязкость плазмы; ВСП – вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; ВСФ – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40 %; СА – степень агрегации эритроцитов; D – деформируемость эритроцитов; TO<sub>2</sub> – эффективность доставки кислорода к тканям; подстрочные индексы для напряжений сдвига: <sub>1</sub> – 1,06 Па, <sub>5</sub> – 0,21 Па; Ht – гематокрит.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

На изменение микрореологических свойств при данной форме патологии указывает повышенная вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме при фиксированном Ht в среднем на 37 % ( $p < 0,01$ ). Нами также зафиксировано существенное превышение степени агрегации эритроцитов у лиц с ХОБЛ в сравнении с агрегируемостью красных клеток крови в норме. Для эффективного обеспечения газотранспортной функции крови эритроциты должны свободно проходить через микроциркуляторное русло, что определяется их способностью к упругим изменениям формы и размеров (деформируемостью). О снижении деформируемости при хронической обструктивной болезни легких свидетельствовало как повышение вязкости суспензии эритроцитов с Ht=40 % в неагрегирующей среде (на 33 %,  $p < 0,05$ ), так и снижение индекса элонгации клеток в проточной микрокамере (на 29 %,  $p < 0,001$ ). На значительные изменения энергетического баланса красных клеток крови при дыхательной недостаточности указывает и выраженное снижение (на 28 %,  $p < 0,001$ )

содержания внутриклеточного АТФ. Несмотря на количественный рост транспортеров кислорода (эритроцитов), неблагоприятные изменения макро- и микрореологических параметров крови при хронической обструктивной болезни легких привели к снижению эффективности доставки кислорода в ткани на 16 % ( $p < 0,01$ ).

В настоящее время имеются данные о наличии М-холинорецепторов на мембране эритроцитов человека [5, 10]. Это позволяет предположить, что применяемый для лечения ХОБЛ Тиотропиум бромид будет оказывать влияние на свойства красных клеток крови, а через них и на ее текучесть. У пациентов с ХОБЛ после ингаляционного лечения препаратом Тиотропиум бромид наблюдалась нормализация макрореологических параметров: снижение гематокрита на 8 % ( $p < 0,01$ ), вязкости цельной крови в среднем на 9,7 % ( $p < 0,05$ ), вязкости плазмы на 6,7 % ( $p < 0,05$ ), что способствовало росту транспортного потенциала крови и улучшению состояния микроциркуляции (рис. 2).

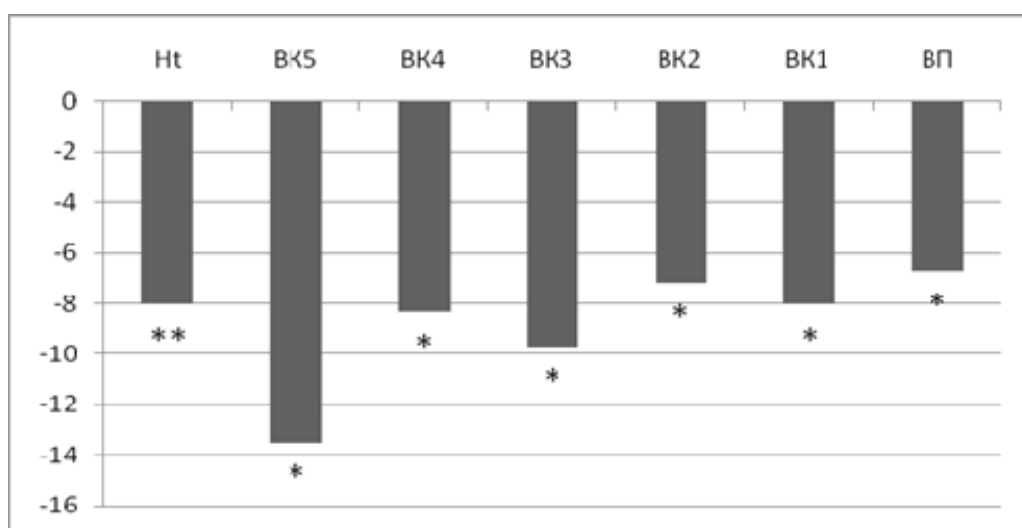


Рис. 2. Изменение (в %) реологических свойств после ингаляционного лечения препаратом Тиотропиум бромид

Обозначения: Ht – показатель гематокрита; BK – вязкость цельной крови; ВП – вязкость плазмы; подстрочные индексы для напряжений сдвига:  $_1 - 1,06$  Па,  $_2 - 0,85$  Па,  $_3 - 0,64$  Па,  $_4 - 0,42$  Па,  $_5 - 0,21$  Па.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ .

Отмеченный благоприятный эффект препарата на гемореологический статус лиц с нарушениями функции дыхания был обусловлен и положительными изменениями микрореологических свойств (рис. 3): степень агрегации была на 31 % ниже ( $p < 0,01$ ), а деформируемость красных клеток крови на 22 % выше ( $p < 0,001$ ), чем до лечения. Зафиксировано достоверное повышение содержания АТФ в эритроцитах после ингаляционного применения препарата (на 23,2 %,  $p < 0,01$ ). При этом отмечена

обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием АТФ в эритроцитах и степенью их агрегации ( $r = -0,408$ ,  $p < 0,01$ ) и прямая – с деформируемостью клеток крови ( $r = 0,535$ ,  $p < 0,01$ ). Это позволяет предположить обусловленность наблюдаемых положительных изменений микрореологических свойств красных клеток крови (снижение агрегируемости и рост деформируемости) ростом их энергетического потенциала под влиянием данного препарата.

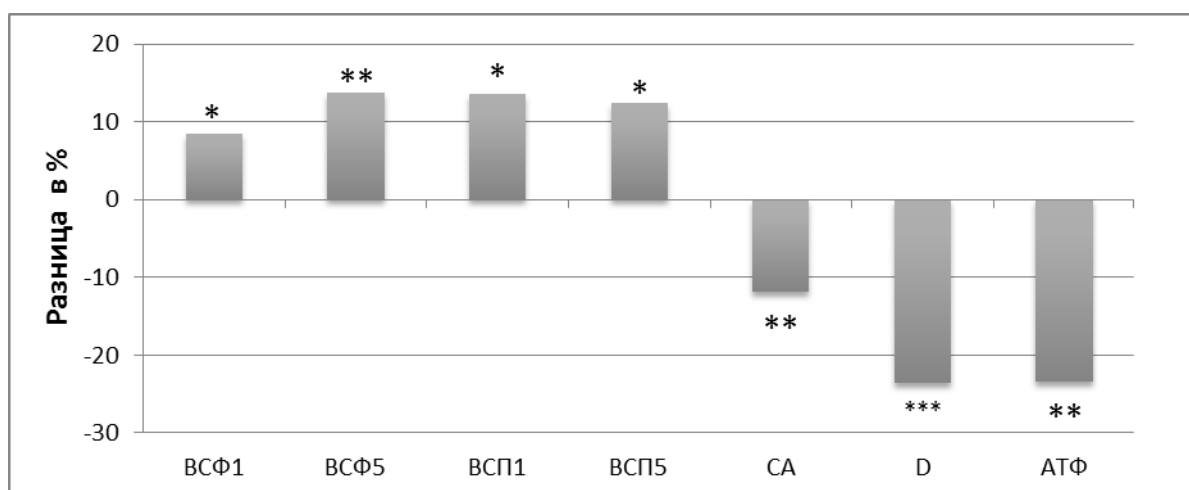


Рис. 3. Изменение реологических свойств крови и содержания АТФ при действии препарата Тиотропиума бромид

*Обозначения:* ВСП – вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; ВСФ – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40 %; СА – степень агрегации эритроцитов; D – деформируемость эритроцитов; подстрочные индексы для напряжений сдвига: <sub>1</sub> – 1,06 Па, <sub>5</sub> – 0,21 Па, Нt – гематокрит.

*Примечание:* статистически значимые различия обозначены: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

Для достижения эффективной перфузии и оксигенации ткани важной задачей является сохранение оптимальной деформации и агрегации эритроцитов. В структуре всего гемореологического профиля только микрореология клеточных элементов может изменяться регуляторным образом. Следовательно, вполне логично заключить, что именно коррекция микрореологических свойств эритроцитов с помощью специально по-

добренных лекарственных препаратов (действующих на конкретную молекулярную мишень) может способствовать эффективному кровотоку в системе сосудов и обеспечению адекватной оксигенации тканевых микрорайонов. Применяемые при лечении заболеваний лекарственные препараты могут оказывать прямое влияние на реологические свойства крови и в первую очередь на микрореологию эритроцитов.

#### Библиографический список

1. Авдеев, С. Н. Ведение больных хронической обструктивной болезнью легких с острой дыхательной недостаточностью [Текст] / С. Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – №3. – С. 81–88.
2. Гноевых, В. В. Принципы и современные схемы лечения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В. В. Гноевых // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №2. – С. 14–35.
3. Княжеская, Н. П. Комбинированная терапия при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. П. Княжеская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – №2. – С. 37–39.
4. Лещенко, И. В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова // Пульмонология. – 2005. – Т. 15. – №3. – С. 101–111.
5. Муравьев, А. В., Муравьев, А. А., Булаева, С. В., Маймистова, А. А. Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике [Текст] / А. В. Муравьев, А. А. Муравьев, С. В. Булаева, А. А. Маймистова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №1. – С. 28–29.
6. Чикина, С. Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхо-легочной патологии (обзор литературы) [Текст] / С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2004. – Т. 14. – №5. – С. 98–108.
7. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. Chronic cough and phlegm in young adults // Eur. Respir. J. – 2003. – 22. – P. 413–417.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2006.
9. Jundal S.K. Aggarwal A.N., Chaudhry K., A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure // Indian J. Chest Dis. Allied Sc. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P.23–29.
10. Tang L.C., Schoomaker E., Wiesmann W.P. Cholinergic agonists stimulate calcium uptake and cGMP formation in human erythrocytes // Biochim. Biophys. Acta – 1984. – Vol. 772. – P. 235 – 238.

### **Bibliograficheskiy spisok**

1. Avdeev, S. N. Vedenie bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih s ostroj dyhatel'noj nedostatochnost'ju [Tekst] / S. N. Avdeev // Consilium Medicum. – 2006. – T. 8. – №3. – S. 81–88.
2. Gnoevyh, V. V. Principy i sovremennye shemy lechenija hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Tekst] / V. V. Gnoevyh // Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. – 2011. – №2. – S. 14–35.
3. Knjazhetskaja, N. P. Kombinirovannaja terapija pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Tekst] / N. P. Knjazhetskaja // Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. – 2004. – №2. – S. 37–39.
4. Leshhenko, I. V. Osnovnye polozhenija mezhdunarodnyh klinicheskikh rekomendacij po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Tekst] / I. V. Leshhenko, N. A. Jesaulova // Pul'monologija. – 2005. – T. 15. – №3. – S. 101–111.
5. Murav'ev, A. V., Murav'ev, A. A., Bulaeva, S. V., Majmistova, A. A. Metody izuchenija deformiruemo-sti jerytrocitov v jeksperimente i klinike [Tekst] / A. V. Murav'ev, A. A. Murav'ev, S. V. Bulaeva, A. A. Majmistova // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2010. – №1. – S. 28–29.
6. Chikina, S. Ju. Vnelaboratornaja ocenka odyshki i funkcional'nogo statusa pri bronho- legochnoj patologii (obzor literatury) [Tekst] / S. Ju. Chikina // Pul'monologija. – 2004. – T. 14. – №5. – S. 98–108.
7. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. Chronic cough and phlegm in young adults // Eur. Respir. J. – 2003. – 22. – R. 413–417.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2006.
9. Jundal S. K. Aggarwal A. N., Chaudhry K., A multi-centric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure // Indian J. Chest Dis. Allied Sc. – 2006. – Vol. 48, № 1. – R. 23–29.
10. Tang L. C., Schoemaker E., Wiesmann W. P. Cholinergic agonists stimulate calcium uptake and cGMP formation in human erythrocytes // Biochim. Biophys. Acta – 1984. – Vol. 772. – P. 235–238.