

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ СИСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

УДК 616.248:612.13

Поступила 9.09.2010 г.



С.С. Пластинина, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
Г.Н. Варварина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹;
Н.В. Меньков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹;
В.А. Ефремов, врач ультразвуковой диагностики²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Городская больница №10, Н. Новгород

Цель исследования — изучить особенности легочной гемодинамики у больных бронхиальной астмой, разработать и применить аналитическую модель взаимосвязи между систолическим давлением в легочной артерии и показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Материалы и методы. Обследовано 112 больных бронхиальной астмой (БА) тяжелого и среднетяжелого течения. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, исследование ФВД, эхо-доплеркардиография.

Результаты. При исследовании ФВД подтверждено наличие обструктивного синдрома, более значительного в группе больных БА тяжелого течения. Наиболее выраженная степень легочной гипертензии отмечалась также у пациентов с БА тяжелого течения. Повышение давления в легочной артерии нарастало при прогрессировании бронхиальной обструкции и снижении объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), о чем свидетельствовали отрицательные достоверные корреляционные зависимости между данными параметрами ($r=-0,48$; $p=0,005$).

На основании простого линейного регрессионного анализа разработана аналитическая модель зависимости между ОФВ1 и уровнем систолического давления в легочной артерии, что позволяет в широкой клинической практике ориентировочно оценить основные показатели легочной гемодинамики у больных БА.

Заключение. Легочная гипертензия, выявленная у 53,2% больных БА, носит умеренный, функциональный характер. Одним из факторов, определяющих ее формирование, является бронхиальная обструкция. Между показателями ФВД и легочной гемодинамики существуют тесные корреляционные и аналитические взаимосвязи.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артерия, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания.

English

Analytical model to assess systolic pressure in pulmonary artery in patients with bronchial asthma

S.S. Plastinina, PhD, Tutor, the Department of Propedeutics of Internal Diseases¹;
G.N. Varvarina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases¹;
N.V. Menkov, PhD, Associate Professor, the Department of Propedeutics of Internal Diseases¹;
V.A. Efremov, Physician of Diagnostic Ultrasound²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²City Hospital No.10, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the peculiarities of pulmonary circulatory dynamics in patients with bronchial asthma, develop and apply an analytical model of correlation between systolic pressure in pulmonary artery and respiratory function (RF) values.

Materials and Methods. 112 patients with severe bronchial asthma (BA) were examined. Physical examination, RF and echo Doppler cardiography were performed in all patients.

Results. The presence of obstructive syndrome was confirmed when performing RF investigation in patients with severe BA. Severe pulmo-

Для контактов: Пластинина Светлана Сергеевна, тел. моб. +7 906-359-73-62; e-mail: PlastininAE@yandex.ru

nary hypertension was also revealed in patients with severe BA. The pressure in pulmonary artery was increasing in bronchial obstruction progression and the reduction of forced expiratory volume per second (FEV1) that was represented by negative significant correlation dependence between the given parameters ($r=-0.48$; $p=0.005$).

There was developed an analytical model of dependence between FEV1 and the level of systolic pressure in pulmonary artery based on linear regression analysis. The model enables to assess approximately the main parameters of pulmonary circulatory dynamics in BA patients in clinical practice.

Conclusion. Pulmonary hypertension revealed in 53.2% of BA patients has moderate functional character. One of the determining factors of pulmonary hypertension in bronchial asthma is bronchial obstruction. There is strong correlation and analytical interrelation between RF and pulmonary circulatory dynamics values.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary artery, bronchial asthma, respiratory function.

У больных бронхиальной астмой (БА), особенно при недостаточном контроле заболевания, развивается легочная гипертензия (ЛГ) и формируется хроническое легочное сердце (ХЛС) [1]. ЛГ является прогностическим фактором выживаемости больных: при уровне давления в легочной артерии 20–30 мм рт. ст. в течение 5 лет выживаемость составляет 70–90%, при уровне 30–50 мм рт. ст. — 30%, если давление более 50 мм рт. ст., то выживаемость составляет 0% [2]. Основной причиной развития ЛГ, по мнению E. Weitzenblum (1998), является артериальная гипоксемия, вызывающая дегидратацию гладкомышечных клеток сосудов, их сокращение, что способствует повышению давления в легочной артерии. В настоящее время считается, что особую роль в патогенезе ЛГ играет эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением выработки релаксирующих факторов, таких как простаглицлин, простаглицлин E2, оксид азота [3]. Основными факторами риска развития ЛГ у больных БА являются частые обострения заболевания, среднетяжелое и тяжелое неконтролируемое течение астмы, эндогенные и смешанные формы болезни, курение [4]. Несмотря на сложные патогенетические механизмы формирования ЛГ, основным пусковым фактором, способствующим повышению давления в малом круге кровообращения, считается гипоксемия, являющаяся следствием бронхиальной обструкции.

Большинством исследователей признается наличие тесных корреляционных взаимосвязей между нарушениями легочной вентиляции (обструктивными и рестриктивными) и повышением давления в малом круге кровообращения [5]. Однако сообщения о характере взаимосвязи между уровнем давления в легочной артерии и показателями легочной вентиляции противоречивы и немногочисленны. Недостаточно изучены взаимосвязи между обструктивными нарушениями ле-

гочной вентиляции и другими важными параметрами легочной гемодинамики, такими как легочное сосудистое сопротивление.

Цель исследования — изучить особенности легочной гемодинамики у больных бронхиальной астмой, разработать и применить аналитическую модель взаимосвязи между систолическим давлением в легочной артерии и показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Материалы и методы. Обследовано 112 больных БА смешанного генеза в фазе стихающего обострения. В исследование не включались больные с сопутствующей патологией: хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, недостаточностью кровообращения, артериальной гипертензией II–III степени, нарушением функции щитовидной железы, сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек, обострением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, хроническим холециститом. Диагноз БА устанавливался согласно рекомендациям GINA (2006). Все больные в соответствии с целями исследования были разделены на две группы: 1-я группа ($n=61$) — больные БА средней степени тяжести и 2-я группа ($n=51$) — больные БА тяжелого течения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без острой и обострения хронической патологии внутренних органов, сопоставимые по возрасту и полу (табл. 1).

Среди больных БА преобладали женщины: в 1-й группе женщин было в 2,5 раза больше по сравнению с мужчинами, во 2-й — в 1,5 раза. Средний возраст и продолжительность заболевания в группе пациентов с БА тяжелого течения были несколько больше по сравнению с группой БА средней степени тяжести, однако статистически значимо не различались.

Таблица 1

Общая характеристика групп обследованных больных БА и контрольной группы

Основные показатели	1-я группа (среднетяжелая БА)	2-я группа (тяжелая БА)	Контрольная группа
Мужчины	17/27,9%	19/37,3%	9/45%
Женщины	44/72,1%	32/62,7%	11/55%
Средний возраст, лет ($M\pm\sigma$)	47,4 \pm 9,1	50,4 \pm 8,3	47,6 \pm 11,7
Средняя продолжительность болезни, лет ($M\pm\sigma$)	9,0 \pm 7,2	11,0 \pm 6,1	—

Обследование больных проводилось в фазе стихающего обострения (на 7–10-й день от начала стационарного лечения). Все больные получали стандартную базисную терапию. Наряду с общеклиническим обследованием им проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии с регистрацией петли «поток–объем» на спирографе Flow screen (ф. JAEGER, Германия), а также эходоплеркардиография (эхо-ДКГ) на аппарате LOGIQ5Expert (ф. General Electric, США) ультразвуковым датчиком с частотой 3,5 МГц. При проведении эхо-ДКГ оценивалось среднее давление в легочной артерии (СрЛА, мм рт. ст.) по методу A. Kitabatake с соавт., систолическое давление в легочной артерии (СЛА, мм рт. ст.), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, ед. Вуда).

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0. Распределение признаков проверялось при расчете критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уиллиса. В случае нормального распределения признаков результаты представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратичное отклонение. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей ($Me [25p; 75p]$). Анализ корреляционных взаимоотношений при нормально распределенных признаках проводился при помощи критерия Пирсона, при распределении, отличном от нормального, — критерия Спирмена. Для оценки аналитических взаимосвязей признаков использовался метод простого линейного регрессионного анализа. В качестве вероятности ошибки принималась величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование ФВД подтвердило наличие у обследованных обструктивного синдрома, наиболее выраженного в группе пациентов с БА тяжелого течения (табл. 2). Наблюдалось снижение

Таблица 2

Основные показатели ФВД у больных БА в обследуемых группах, % от должных величин ($M \pm \sigma$; $Me [25p; 75p]$)

Основные показатели	1-я группа (среднетяжелая БА)	2-я группа (тяжелая БА)
ЖЕЛ	97,7±9,2	72,7±11,0
ФЖЕЛ	89,5±8,4	65,9±10,2
ОФВ1	73,4±8,6	51,8±8,5
ОФВ1/ФЖЕЛ	82,0±11,1	78,6±10,4
МОС 50%	42,9 [22; 55,9]	24,6 [17; 35]
МОС 25%	49,6 [35,1; 66,8]	25,7 [19; 44]
СОС 25–75%	45,3 [18,5; 62,5]	19 [15; 27]
ПОС	78,5±6,9	45,3±13,4

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с при проведении маневра ФЖЕЛ; ОФВ1/ФЖЕЛ — модифицированный индекс Тиффно; МОС 50% — мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ; МОС 25% — мгновенная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ; СОС 25–75% — средняя объемная скорость выдоха в интервале от 25 до 75% ФЖЕЛ; ПОС — пиковая объемная скорость (максимальный поток, достигаемый в процессе выдоха первых 20% ФЖЕЛ).

Таблица 3

Показатели легочной гемодинамики в зависимости от степени тяжести болезни у больных БА и в контрольной группе ($M \pm \sigma$)

Показатели	БА средней степени тяжести (n=61)	БА тяжелого течения (n=51)	Контрольная группа (n=20)
СрЛА, мм рт. ст.	16,7±3,2	23,0±11,3	10,5±2,6
p_{1-k}	0,0008*		
p_{2-k}	0,01*		
p_{1-2}	0,01*		
СЛА, мм рт. ст.	20,8±6,6	25,3±7,2	15,9±4,1
p_{1-k}	0,2		
p_{2-k}	0,1		
p_{1-2}	0,4		
ЛСС (ед. Вуда)	1,21±0,38	1,34±0,38	1,10±0,24
p_{1-k}	0,5		
p_{2-k}	0,2		
p_{1-2}	0,4		

Примечание: * — статистически достоверные различия; p_{1-k} , p_{2-k} , p_{1-2} — значение p при сравнении 1-й и контрольной групп, 2-й и контрольной групп, 1-й и 2-й групп.

объемных показателей ФВД, наиболее существенное во 2-й группе больных.

При анализе распространенности ЛГ по данным эхо-КГ у обследованных пациентов повышение СрЛА установлено более чем у половины больных БА тяжелого течения (52,9%, 27 человек) и примерно у четверти больных БА средней степени тяжести (24,5%, 15 человек), при этом повышение СрЛА имело умеренный характер. Однако уровень СрЛА у пациентов 2-й группы существенно превышал данный показатель в 1-й группе и группе контроля, так же, как и в 1-й группе по сравнению с контрольной (табл. 3).

Полученные факты свидетельствуют о наиболее выраженной степени ЛГ у больных БА тяжелого течения по сравнению с больными БА средней степени тяжести и здоровыми лицами, а также о более высоком уровне давления в легочной артерии в группе БА среднетяжелого течения, чем у здоровых. При проведении корреляционного анализа достоверных взаимосвязей между СрЛА и показателями ФВД не установлено.

Повышение СЛА наблюдалось реже, чем увеличение СрЛА, и было выявлено у 12% обследованных 1-й группы и у 21% — 2-й группы. Средние значения данного параметра как у больных БА, так и в контрольной группе статистически значимо не различались (см. табл. 3). Отсутствие различий могло быть связано с затруднениями при визуализации систолической регургитации на трикуспидальном клапане (эмфизема легких) и систолического градиента давления между правым предсердием и правым желудочком, на основании которого проводится расчет СЛА [6].

Повышение СЛА нарастало при прогрессировании бронхиальной обструкции и снижении ОФВ1, о чем свидетельствовали отрицательные достоверные корреляционные зависимости между данными параметрами ($r = -0,48$; $p = 0,005$). Наличие этой взаимосвязи призна-

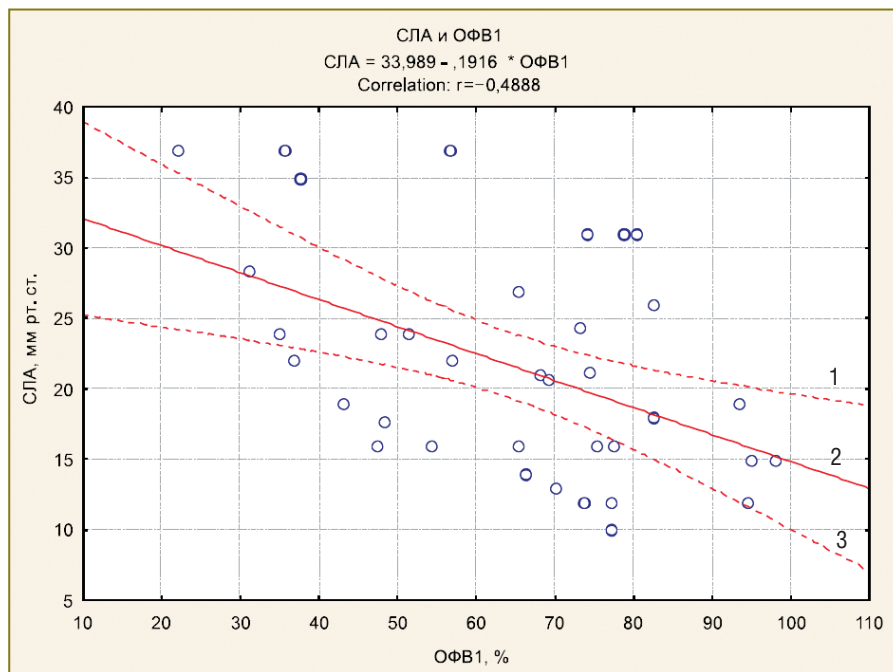


График линейной зависимости между СЛА и ОФВ1 и уравнение регрессионной зависимости между данными параметрами: 2 — график регрессионной зависимости; 1–3 — доверительные границы уравнения регрессии при уровне значимости 0,05

ется большинством исследователей [6]. Ряд авторов на основании ОФВ1 и некоторых других параметров считают допустимым прогнозирование развития ЛГ в течение года [7]. Некоторые исследователи наличие связи между данными параметрами отрицают, считая, что формирование ЛГ возможно только при выраженных рестриктивных нарушениях легочной вентиляции [8].

На основании простого линейного регрессионного анализа нами был не только установлен факт взаимосвязи ОФВ1 и СЛА, но и выявлена аналитическая зависимость между ними.

Аналитическое уравнение представлено нами в следующем виде: $СЛА, \text{ мм рт. ст.} = 33,989 - 0,1916 \times ОФВ1$, где 33,989 — константа, отражающая степень отклонения линии регрессии от начала координат (стандартная ошибка — 3,5; $p = 0,00001$); 0,1916 — нестандартизованный коэффициент (стандартная ошибка — 0,05; $p = 0,001$), являющийся мерой связи между анализируемыми признаками и показывающий степень варьирования между средними значениями зависимого признака (СЛА) с каждой единицей независимого признака (ОФВ1). Стандартная ошибка модели была равна 6,5 при $p = 0,001$, что свидетельствовало об адекватности данной аналитической модели (см. рисунок).

Полученная нами аналитическая модель взаимосвязи двух признаков позволяет на практике с учетом значения ОФВ1 предполагать возможный уровень СЛА. При этом во многих случаях отпадает необходимость исследования данного параметра с помощью эхо-ДКГ, что затруднено у пациентов с выраженной эмфиземой легких. Однако данное уравнение не отражает все патогенетические компоненты, участвующие в формиро-

вании ЛГ, а позволяет лишь по одному независимому признаку (ОФВ1) ориентировочно оценить значение другого зависимого признака (СЛА). Применение данной формулы также облегчает выполнение контрольного исследования давления в легочной артерии на фоне лечения — возможно лишь повторное исследование ФВД.

Приводим пример практического использования данной модели.

Больная О., 45 лет, госпитализирована в пульмонологическое отделение с диагнозом: «Бронхиальная астма смешанного генеза тяжелого течения, неконтролируемая, обострение, дыхательная недостаточность II-II степени». При поступлении жаловалась на приступы удушья до 8–9 раз в сутки, в том числе в ночное время, одышку, постоянные сердцебиения, снижение физической активности. Бо-

леет БА около 13 лет, выраженные обострения 2–3 раза в год. Ухудшение состояния — около недели. В течение года получала базисную терапию аэрозольным препаратом «Серетид» в суточной дозе 1000 мкг флутиказона пропионата и 100 мкг салметерола ксинафоата. 2 нед назад самостоятельно уменьшила дозу препарата вдвое, чем спровоцировала настоящее обострение. Объективно: состояние средней степени тяжести, кожа — чистая, цианоз губ. При перкуссии — перкуторный звук с коробочным оттенком; при аускультации — в легких по всем полям сухие «свистящие» хрипы, частота дыхания — 25 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС — 98 уд. в минуту, АД — 150/80 мм рт. ст. Живот — мягкий, безболезненный. Отеков нет.

При определении ФВД значения основных показателей составили: ЖЕЛ — 76,8%, ФЖЕЛ — 69%, ОФВ1 — 48,6% (процент рассчитывался от должных величин).

При проведении расчета СЛА по разработанной формуле получаем: $СЛА, \text{ мм рт. ст.} = 33,989 - 0,1916 \times 48,6 = 24,5 \text{ мм рт. ст.}$

При выполнении эхо-ДКГ для расчета СЛА (на основании систолического транстрикуспидального градиента давления и давления в правом предсердии) данный параметр составил 28,5 мм рт. ст. Полученные при непосредственном проведении исследования данные с учетом ошибки модели (6,5 — указано выше) вполне соответствовали показателю, рассчитанному по формуле.

При оценке ЛСС умеренное повышение данного показателя наблюдалось только у 2 больных тяжелой БА. У больных 1-й и контрольной групп показатель от нормы не отличался. Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению средних показателей ЛСС у пациентов 1-й

и особенно 2-й группы (см. табл. 3). Невысокое значение данного параметра, скорее всего, связано с функциональным, обратимым спазмом легочных сосудов, не приводящим к значительной перестройке легочного сосудистого русла [9, 10]. Кроме того, в литературе имеются также указания на то, что значительная перестройка легочных сосудов, приводящая к существенному повышению ЛСС, наблюдается у больных с выраженной эмфиземой легких [8]. В группах обследованных нами больных проявления эмфиземы легких были выражены умеренно. Однако нельзя полностью исключить роль обструктивных нарушений легочной вентиляции в генезе увеличения ЛСС. Наличие бронхиальной обструкции можно рассматривать как пусковой фактор, приводящий к гипоксемии и последующему ремоделированию легочных сосудов. Данный вывод нашел подтверждение в полученных нами корреляциях между ЛСС и ОФВ1 ($r=-0,46$; $p=0,04$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=-0,9$; $p=0,03$), СОС 25–75% ($r=-0,9$; $p=0,04$).

Заключение. Легочная гипертензия, выявленная у 53,2% исследуемых больных бронхиальной астмой, носит умеренный, функциональный характер. Частота регистрации и степень повышения давления в легочной артерии наиболее выражены в группе пациентов с тяжелым течением болезни. Одним из факторов, определяющих формирование легочной гипертензии при бронхиальной астме, является бронхиальная обструкция.

Между показателями функции внешнего дыхания и легочной гемодинамики существуют тесные корреляционные и аналитические взаимосвязи. Предложенное аналитическое уравнение позволяет с достаточной сте-

пенью достоверности рассчитать уровень систолического давления в легочной артерии по значению объема форсированного выдоха за 1 с.

References

1. Zadionchenko V.S., Volkova N.V., Kopalova S.M. *Rus Med Z* 1996; 4: 9–14.
2. Weitzenblum E. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
3. Dinh-Xuan A.T. Impairment of endothelium — dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539–1547.
4. Bednarzhevskaya T.V. *Rossiyskiy semeynyy vrach* 2004; 8(1): 32–35.
5. Neklyudova G.V. *Rol' EKhO-kardioskopii v diagnostike legochnoy gipertenzii* [The role of ECHO-cardioscopy in pulmonary hypertension diagnosis]. <http://www.consilium-medicum.com/media/bss/>; 2006.
6. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh* [Chronic obstructive pulmonary disease]. Pod red. A.G. Chuchalina [A.G. Chuchalin (editor)]. Moscow: Izdatel'skiy dom «Atmosfera»; 2008; 568 p.
7. Kolosov V.P., Tyurikova T.I., Naryshkina S.V. *Sposob prognozirovaniya legochnoy gipertenzii* [Prediction technique of pulmonary hypertension]. Patent 2247380 RF; MPK7 G 01 N33/53. 2005.
8. Neklyudova G.V. *Pul'monologiya* 2006; 4: 21–25.
9. Kirillov M.M. *Klin Med* 1999; 77(11): 37–40.
10. Zadionchenko V.S. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2003; 4: 5–11.