

Е.А.Собко<sup>1</sup>, А.Ю.Крапошина<sup>1</sup>, И.В.Демко<sup>1</sup>, Н.Г.Рязанова<sup>1</sup>, О.П.Ищенко<sup>1</sup>, Л.И.Каптюк<sup>1</sup>, А.Б.Салмина<sup>2</sup>

## Взаимосвязь параметров функции внешнего дыхания и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой

1 – ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Росздрава, кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Росздрава, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармакологической и токсикологической химии: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

*E.A.Sobko, A.Yu.Kraposhina, I.V.Demko, N.G.Ryazanova, O.P.Ishchenko, L.I.Kaptyuk, A.B.Salmina*

## A relationship between lung function and arterial wall stiffness in patients with bronchial asthma

### Summary

The purpose of the study was to investigate relationship between parameters of lung function and arterial stiffness in patients with bronchial asthma during the follow-up at a pulmonary and allergological center of Krasnoyarsk. This was a prospective open study. Lung function was assessed using spirometry and body plethysmography at admission and in 48 weeks, arterial stiffness was evaluated with indirect arteriography at the same time points. Statistically significant positive relationship was found between expiratory bronchial resistance and main parameters of arterial stiffness (pulse wave velocity in the aorta and augmentation index) and also between the ratio of expiratory and inspiratory bronchial resistances and augmentation index. Oxygen saturation inversely related to pulse wave velocity in the aorta; this fact, in our opinion, indicates an influence of hypoxia and bronchial obstruction caused by chronic persistent airway inflammation on increased stiffness of proximal arteries.

**Key words:** bronchial asthma, lung function, arterial stiffness.

### Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи параметров функции внешнего дыхания (ФВД) и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в процессе динамического наблюдения за пациентами на базе легочно-аллергологического центра Красноярска. Исследование имело проспективный открытый дизайн. Показатели ФВД оценивали с помощью спирометрии и бодиплетизмографии при поступлении и через 48 нед., показатели жесткости аорты – с помощью непрямой артериографии в те же периоды. Была обнаружена статистически значимая положительная корреляция между сопротивлением дыхательных путей на выдохе и основными показателями артериальной ригидности, а также между отношением сопротивления дыхательных путей на выдохе к сопротивлению дыхательных путей на вдохе и индексом аугментации. Показатели сатурации кислорода имели отрицательную корреляционную связь с показателями скорости распространения пульсовой волны в аорте, что свидетельствует о влиянии гипоксии и бронхиальной обструкции, ассоциированной с хроническим персистирующим воспалением в дыхательных путях, на увеличение жесткости центральных артерий.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, артериальная ригидность.

Основными методами оценки респираторной функции легких у больных бронхиальной астмой (БА) являются спирометрия и бодиплетизмография, которые позволяют выявить вентиляционные расстройства и оценить их тяжесть и характер [1]. С.С.Ярцев в своей работе показал, что при определении тяжести обструктивных расстройств у больных БА наряду с отдельной оценкой сопротивления дыхательных путей на выдохе ( $СДП_{\text{выд}}$ ) и сопротивления дыхательных путей на вдохе ( $СДП_{\text{вд}}$ ) следует учитывать степень выраженности их дисбаланса ( $СДП_{\text{выд}} / СДП_{\text{вд}}$ ) [2].

В последние годы экстрапульмональные проявления БА являются предметом особого внимания исследователей и практических врачей. Доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений является показатель ригидности центральных артерий, имеющих самостоятельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности. С од-

ной стороны, избыточная ригидность отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [3–5]. Однако имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению механических свойств артерий при БА, и многие функциональные аспекты до сих пор не изучены [6, 7], в т. ч. нуждается в уточнении взаимосвязь между изменениями функции внешнего дыхания (ФВД) и механическими свойствами артерий при БА.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 196 пациентов с персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте от 18 до 70 лет. Критериями включения были: возраст  $> 18$  и  $< 70$  лет; ранее установленный диагноз БА; подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, носящая обратимый

характер (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) ≤ 80 % и его прирост ≥ 12 % или 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов, адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя); информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были следующими: наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки); патология сердца (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность стадий IIБ и III); атеросклероз аорты; сахарный диабет; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и грудное вскармливание у женщин; острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные со среднетяжелым течением БА, во 2-ю – с тяжелым течением БА. У всех пациентов проводили стандартное клинико-функциональное обследование в период обострения заболевания и через 48 нед. Исследование ФВД включало в себя проведение общей бодиплетизмографии. Измеряли функциональную остаточную емкость (ФОЕ), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), СДП<sub>вд</sub>, СДП<sub>выд</sub>, СДП<sub>выд</sub> / СДП<sub>вд</sub>. Форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ) оценивали посредством спирографии. Исследование ФВД проводили на оборудовании *Erich Jaeger* (Германия) с компьютерной спирометрией. Бодиплетизмография выполнялась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, согласно которым разница между измеряемыми объемами и емкостями из 3 проводимых дыхательных маневров не должна превышать 5 % [8].

Оценка эластических и функциональных свойств аорты проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия). Регистрировали колебания плечевой артерии и аорты. На основании контурного анализа аортальной и брахиальной пульсовых волн определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА). На кривой систолического давле-

ния рассчитывались систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД). Рассчитывали соотношение ИПС / ИПД, демонстрирующее преобладание одного индекса над другим.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета *Statistica 6.0*. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Для оценки статистической значимости различий при сравнении двух не связанных между собой групп (при отсутствии нормального распределения) использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде *Me* [25; 75 %], где *Me* – медиана, 25–75 % – интерквартильный размах. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

В 1-ю группу вошли 103 больных персистирующей БА среднетяжелого течения, среди них 34 мужчины и 69 женщин (средний возраст –  $41,15 \pm 1,30$  года, средняя длительность заболевания –  $6,08 \pm 0,72$  года). В составе 2-й группы был 91 пациент с персистирующей БА тяжелого течения – 18 мужчин и 73 женщины (средний возраст –  $46,54 \pm 1,11$  года, средняя длительность заболевания –  $12,96 \pm 0,87$  года). Группу контроля составили 40 человек – 26 женщин и 14 мужчин (средний возраст –  $37,00 \pm 1,11$  года).

В период обострения БА в обеих группах регистрировались изменения ФВД, которые характеризовались обструктивными нарушениями. Показатели ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и индекса Тиффно в обеих группах в период рецидива БА были снижены по сравнению с контролем (табл. 1). Однако у пациентов 2-й группы эти параметры в среднем были достоверно ниже, чем в 1-й группе. В динамике через 48 нед. анализируемые показатели оставались сниженными во 2-й группе – как в сравнении с контролем, так и с показателями 1-й группы.

При анализе параметров бодиплетизмографии было выявлено, что нарушение дыхательной функции у больных БА характеризовалось прогрессирующим повышением аэродинамического сопротивления дыхательных путей на выдохе и вдохе в направлении от более легких к тяжелым формам БА и нарастающей

Таблица 1  
Некоторые показатели спирографии у больных БА, *Me* [25; 75 %]

Показатели	Период наблюдения	1-я группа (n = 103)	2-я группа (n = 93)	Группа контроля (n = 40)
ФЖЕЛ, %	Обострение	100 [92; 108]*, **	86 [72; 100]*	106 [96; 116]
	Через 48 нед.	99 [91; 107]*, **	81 [63; 94]*	
ОФВ <sub>1</sub> , %	Обострение	88 [72; 101]*, **	62 [48; 78]*	110 [98; 115]
	Через 48 нед.	94 [81; 106]*, **	61 [48; 85]*	
ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ	Обострение	77 [65; 82]*, **	63 [55; 71]*	83 [81; 88]
	Через 48 нед.	79 [68; 86]*, **	66 [60; 71]*	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й группы с группой контроля; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й группы между собой.

Таблица 2  
Некоторые показатели бодиплетизмографии у больных БА, Ме [25; 75 %]

Показатели	Период наблюдения	1-я группа (n = 103)	2-я группа (n = 93)	Группа контроля (n = 40)
СДП <sub>вд</sub> , кПа × с / л	Обострение	0,18 [0,13; 0,25]**	0,35 [0,25; 0,50]*	0,16 [0,13; 0,19]
	Через 48 нед.	0,21 [0,15; 0,31]*	0,38 [0,27; 0,48]*	
СДП <sub>выд</sub> , кПа × с / л	Обострение	0,25 [0,17; 0,35]**	0,52 [0,36; 0,83]*	0,20 [0,16; 0,25]
	Через 48 нед.	0,24 [0,17]	0,51 [0,34; 0,73]*	
СДП <sub>выд</sub> / СДП <sub>вд</sub> , кПа × с / л	Обострение	1,2 [1,04; 1,38]*, **	1,42 [1,22; 1,78]*	1,05 [1,1; 1,1]
	Через 48 нед.	1,2 [1,04; 1,38]***	1,42 [1,57; 1,66]*	
ООЛ, %	Обострение	141 [126; 169]*, **	182 [149; 226]*	114 [106; 132]
	Через 48 нед.	146 [126; 171]*, **	180 [154; 204]*	
ООЛ / ОЕЛ, %	Обострение	119 [106; 133]**	144 [125; 164]*	98 [93; 109]
	Через 48 нед.	120 [108; 137]**	144 [126; 172]*	
ФОЕ, %	Обострение	248 [206; 292]	259 [220; 310]*	232 [204; 278]
	Через 48 нед.	242 [213; 274]	247 [192; 325]*	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й группы с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й группы между собой.

диспропорцией роста этих величин с преобладанием СДП<sub>выд</sub> (табл. 2).

При рецидиве БА в 1-й группе показатель СДП<sub>выд</sub> / СДП<sub>вд</sub> составил 1,2; во 2-й группе – 1,42; в группе контроля – 1,05. Через 48 нед. значение данного параметра в анализируемых группах осталось прежним и достоверно превышало величины в контрольной группе. У больных БА тяжелого течения, независимо от периода обследования, структура ОЕЛ изменилась за счет выраженного увеличения ООЛ и ФОЕ (табл. 2), что может свидетельствовать об утрате легкими эластических свойств.

Анализ качественных и количественных характеристик пульсовой волны у больных БА в период обострения показал, что в целом в группе жесткость аорты была достоверно большей, чем у здоровых лиц (в 1-й группе – 8 [6,7; 10,8], во 2-й – 10 [7; 12], в контрольной – 7,2 [6,1; 8,1];  $p = 0,02$  и  $0,0005$  соответственно).

Через 48 нед. показатель СПВА в 1-й группе достоверно не отличался от контрольных показателей, тогда как во 2-й группе значения СПВА оставались высокими и превышали параметры как контрольной ( $p = 0,001$ ), так и 1-й группы. Таким образом, нами установлено, что у больных 1-й группы повышение ригидности центральных артерий в период обострения носит транзиторный характер, в отличие от пациентов с тяжелой БА. Независимо от тяжести течения БА рецидив заболевания характеризовался повышением ИА в сравнении с показателями контрольной группы (–43 [–55; –11] – в 1-й группе, –37 [–54; –16] – во 2-й; –50 [–69; –36] – в контрольной группе;  $p = 0,02$  и  $0,005$  соответственно). Через 48 нед. средние значения ИА достоверно не изменялись в обеих группах и превышали контрольные значения (1-я группа –  $p = 0,002$ ; 2-я группа –  $p = 0,00001$ ). В течение всего периода наблюдения значения ИА были отрицательными, что может свидетельствовать о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет удовлетворительных эластических свойств сосудистой стенки.

## Заключение

Хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях, повышение тонуса бронхов, наличие секрета в их просвете приводят к повышению бронхиального сопротивления и ограничению экспираторного воздушного потока, способствуя развитию легочной гиперинфляции. Легочную гиперинфляцию отражает увеличение легочных объемов (ООЛ, ОЕЛ и ФОЕ), что было показано в настоящем исследовании.

Механизмы, лежащие в основе формирования артериальной ригидности, – многофакторные и сложные. Они включают в себя изменения не только структурных элементов стенки сосуда, но и его функциональных свойств. В настоящем исследовании установлено, что у больных со среднетяжелым течением БА повышение ригидности центральных артерий в период обострения носит транзиторный характер, в отличие от пациентов с тяжелой БА. В течение всего периода наблюдения ИА оставался в отрицательном диапазоне, что может свидетельствовать о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет удовлетворительных эластических свойств сосудистой стенки. На фоне увеличения ригидности аорты соотношение ИПС / ИПД в 27 % случаев во 2-й группе и в 14 % в 1-й группе в период обострения было смещено в сторону ИПС, свидетельствуя об ухудшении условий коронарной перфузии в период обострения БА. Однако у большей части больных в обеих группах соотношение ИПС / ИПД не отличалось от показателей контроля, что, вероятно, связано с эффективной работой адаптационных механизмов в ответ на многократно повторяющиеся неблагоприятные воздействия на сосудистую систему в периоды обострения БА.

Нами обнаружена статистически значимая положительная корреляция между СДП<sub>выд</sub> и основными показателями артериальной ригидности СПВА ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,006146$ ) и ИА ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,010314$ ), а также между СДП<sub>выд</sub> / СДП<sub>вд</sub> и ИА ( $r = 0,21$ ;

$p = 0,009596$ ). Показатели сатурации кислорода имели отрицательную корреляционную связь с показателями СПВА ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,001155$ ), что свидетельствует о влиянии гипоксии и бронхиальной обструкции, ассоциированной с хроническим персистирующим воспалением в дыхательных путях, на увеличение жесткости центральных артерий.

## Литература

1. *Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L.* Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121 (4): 1042–1050.
2. *Ярцев С.С.* Исследование полиморфизма операционных характеристик респираторных тестов как методологическая основа оценки их информативности у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
3. *Booth A.D., Wallace S., McEniery C.M. et al.* Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 581–588.
4. *Michel E., Safar M.E., Vesin C. et al.* Letters to the editor: brachial pulse pressure and cardiovascular risk jacques blacher. *Hypertension* 2007; 50: 161.
5. *Weiss K. B., Sullivan S. D.* The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993; 4 (1): 14–30.
6. *McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al.* Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
7. *Sabit R., Shale D. J.* Vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a chicken and egg Issue? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1175–1176.
8. *Goldman M.D., Gosselink R., Stam H.* Whole-body plethysmography. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 10 (31): 15–44.

### Информация об авторах

*Собко Елена Альбертовна* – к. м. н., докторант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: 8-923-327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru  
*Крапошина Ангелина Юрьевна* – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: 8-902-990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru  
*Демко Ирина Владимировна* – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: (3912) 20-15-14; e-mail: demko64@mail.ru  
*Рязанова Наталья Геннадьевна* – заочный аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: 8-923-273-80-61; e-mail: cordaron@yandex.ru  
*Ищенко Ольга Петровна* – заочный аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: 8-902-924-43-95; e-mail: fridag@yandex.ru  
*Каптюк Людмила Ивановна* – ординатор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава; тел.: 8-950-978-60-78; e-mail: lyudmila-kaptyuk@mail.ru  
*Салмина Алла Борисовна* – д. м. н., проф., зав. кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Росздрава, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; тел.: 8-913-192-06-24; e-mail: allasalmina@mail.ru

Поступила 28.01.11  
© Коллектив авторов, 2011  
**УДК 616.248-092**