

УДК 616.12-008-07-037-06:616.248

DOI: 10.14427/jipai.2015.4.53

Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой

И.А. Соловьева¹, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко¹, А.Ю. Крапошина¹, Н.В. Гордеева¹,
Н.С. Эйдемиллер², А.Ю. Бураков²

¹ ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Early diagnostics and mathematical prediction models remodeling of the heart at patients with atopic bronchial asthma

I.A. Soloveva¹, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko¹, A.Yu. Kraposhina¹, N.V. Gordeeva¹, N.S. Eydemiller²,
A.Yu. Burakov²

¹ Krasnoyarsk budgetary state medical university named after prof. V.F.Voino-Yasenetsky, ministerstv of public health service of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Аннотация

Цель исследования. Построение математической модели прогнозирования ремоделирования сердца при атопической бронхиальной астме для оптимизации диагностики сердечно – сосудистых осложнений.

Материалы и методы: Обследовано 188 человек: 148 больных БА были разделены на группы с учетом степени тяжести заболевания: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Изучение сосудорегулирующей функции эндотелия проводилось ультразвуковым методом на аппарате VividTM-S6 (Германия). Содержание ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИНФ- γ и остеопантина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного метода (ELISA). Для прогнозирования изменения диастолической дисфункции миокарда разработаны линейные математические модели.

Результаты: Хроническое персистирующее воспаление при БА вносит свой вклад в нарушение работы сердечно-сосудистой системы. Значение остеопантина нарастает при наличии диастолической дисфункции сердца. Прогрессирование тяжести БА с развитием значительных нарушений в бронхиальном дереве и более выраженном повреждающим действием гипоксемии в сочетании с маркерами воспаления усугубляют эндотелиальное повреждение и способствуют развитию нарушений диастолической функции миокарда как левого, так и правого желудочков.
Выводы: Продемонстрировано клиническое значение определения уровня ОП в периферической крови с целью ранней диагностики сердечно-сосудистых событий, что позволяет рассматривать данный маркер как наиболее

Summary

Research objective. To create the mathematical model of forecasting the remodeling of heart at atopic bronchial asthma for optimization the diagnostics of heart and vascular complications.

Materials and methods: 188 people were examined: 148 patients were divided into groups taking into account severity of a disease: mild, middle and severe. Studying of vessels regulating function of an endothelium was carried out by an ultrasonic method on the device VividTM-S6 (Germany). The concentration of YNF- α , IL-6, IL-4, IL-5, IL-10, INF- γ and osteopantini in a blood plasma defined by ELISA. The linear mathematical models are developed for forecasting of change of the diastolic dysfunction of a myocardium.

Results: The chronic persistent inflammation at asthma contributes to the disruption of the cardiovascular system. The value of osteopontin increases in the presence of diastolic dysfunction of the heart. It was established that the severity of the progression of bronchial asthma with development of considerable violations in the bronchial tree and more expressed by the damaging action of a gipoksemiya in combination with markers of an inflammation aggravate endothelialny damage and promote the development of diastolic function disorders both left and right ventricles.

Conclusions: Was shown the clinical value of determination of the level of osteopantiniin a peripheric blood for the purpose of early diagnostics of cardiovascular events that allows to consider this marker as the most perspective target for long laboratory monitoring of remodeling of heart at patients with bronchial asthma.

перспективную мишень для длительного лабораторного мониторинга ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция.

Введение. Бронхиальная астма - одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества, которое является причиной временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности [1]. До недавнего времени считалось, что основными факторами сердечно-сосудистых осложнений при БА являются гипоксемия, легочная гипертензия, а также применяемые симпатомиметики. Однако современными исследованиями установлено, что хроническое воспаление играет важную роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений [2]. Вполне возможно, что длительное воздействие повышенных уровней провоспалительных цитокинов модулирует сосудистые реакции путем изменения функции эндотелия и свойств гладких мышц сосудов [3]. Кроме того, обусловленная гипоксемией легочная гипертензия влияет на изменение уровня гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующих активации фибробластов и развитию периваскулярного интерстициального миокардиального фиброза. Изменение геометрии сердца, нарушение его сократимости приводят к ремоделированию сердца [4]. В результате длительного воспалительного процесса и гипоксемии развиваются дистрофические и аутоиммунные процессы в миокарде. Несмотря на то, что проблемой легочного сердца занимаются достаточно давно, остается много вопросов в понимании патогенеза этой патологии. В связи с этим поиск доклинических маркеров дисфункции желудочков сердца приобретает первостепенное значение. В ряде проведенных исследований показано, что остеооптин (ОП) играет важную роль в развитии осложнений заболеваний, таких как ишемия миокарда, сосудистое воспаление и ремоделирование [5]. В частности, установлено, что ОП участвует в активации IgE-ответа, клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, а также в развитии фиброза дыхательных путей и кровеносных сосудов [6]. Возможно, ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной спо-

Keywords

Bronchial asthma, system inflammation, endothelial dysfunction, remodeling of heart, diastolic dysfunction.

собности миокарда, играющей значимую роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Цель исследования. Построение математической модели прогнозирования ремоделирования сердца при атопической бронхиальной астме для оптимизации диагностики сердечно – сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Согласно поставленным целям, обследовано 188 человек: 148 больных БА были разделены на группы с учетом степени тяжести заболевания: легкую, среднетяжелую и тяжелую; 40 практически здоровых добровольцев составили группу контроля.

Критерии включения: персистирующая атопическая БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; возраст более 18 и менее 60 лет с ранее установленным диагнозом бронхиальной астмы; подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ и > 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг салбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя); адекватная визуализация структур и камер сердца при проведении ЭхоКГ исследования. Критерии исключения: неатопическая БА, обострение БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; прием системных глюкокортикостероидов; наличие цереброваскулярных заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца (в том числе артериальная гипертензия); толщина комплекса интима-медиа более 0,9 см; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие грудью женщины; сахарный диабет; хроническая обструктивная болезнь легких.

Больные, независимо от тяжести течения заболевания, при включении в исследование получали базисную терапию и находились в ста-

бильном состоянии, вне обострения заболевания в течение последних 2-х месяцев (табл.1).

Степень тяжести заболевания, уровень контроля, форму заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» 2007 [7] и GINA 2012 [8].

Группу контроля составили 40 практически здоровых респондента, среди них мужчин — 20 (50±7,91%) и женщин — 20 (50±7,91%), медиана возраста составила 38 [32;48] лет.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате общей плетизмографии Erich Eger (Германия) с компьютерной спирометрией по рекомендациям ERS [9, 10]. Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась согласно стандартам для проведения бронходилатационных тестов и считалась положительной в случае увеличения ОФВ₁ более чем на 12%.

Изучение сосудорегулирующей функции эндотелия проводилось ультразвуковым методом на аппарате VividTM-S6 (GS Healthcare Ultrasound, Freiburg, Germany) плечевой артерии (ПА) с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой, по методике, основанной на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах и описанной Celermayer D.S. и соавторами [11]. Стимулом эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферической артерии, явилась реактивная гиперемия (РГ). Для проведения пробы с реактивной гиперемией выше места локализации ПА вокруг плеча накладывалась манжета сфигмоманометра, накачивалась до давления на 50 мм рт. ст. выше систолического АД и оставлялась в таком положении на 5 минут, после чего производилась быстрая внезапная декомпрессия [12, 13]. Дополнительно рассчитывался коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига, то есть способность ПА к вазодилатации (К, условных единиц) по формуле, предложенной Ивановой О.В. с соавт. [Определение чувствительности]:

К = $(\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$, (1)

где К — способность ПА к вазодилатации; ΔD — изменение диаметра ПА; D_0 — диаметр ПА в исходном состоянии; $\Delta \tau$ — напряжение сдвига на эндотелии; τ_0 — чувствительность эндотелия к напряжению сдвига в покое.

К — коэффициент преобразования, он определяет, насколько регуляция диаметра артерии зависит от напряжения сдвига, и определяется в основном вазорелаксирующими свойствами сосуда.

Для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) проводилась проба с нитроглицерином (НТГ) [14].

Для оценки состояния основных показателей сердца применялся метод трансторакальной

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных атопической бронхиальной астмой

Признаки	Единицы измерения	АБА легкого течения (n=40)	АБА средне-тяжелого течения (n=62)	АБА тяжелого течения (n=46)	Значимость различий	
		1	2	3		
Пол	муж.	Абс/%	24/60	21/34	7/15,2	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,029$
	жен.	Абс/%	16/40	41/66	39/84,8	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,029$
Возраст, годы	Me[Q1;Q3]	22[20;25]	37[28;48]	48[39;53]		$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$
Давность заболевания, годы	Me[Q1;Q3]	7[2;12]	4[1;12]	14[10;19]		$P_{1-2}=0,667$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-3}<0,001$

Примечания. Множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела-Уоллиса. Различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни; различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием критерия χ^2 . АБА- атопическая бронхиальная астма

эхокардиографии из доступов, рекомендованных American Society of Echocardiography [15, 16], на аппарате цифровой компьютерной сонографии SEQUOIA-512 фирмы Acuson (США) с использованием мультимодальных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5-3,5 МГц. Анализировались средние значения по результатам измерений трех сердечных циклов. Были рассчитаны следующие показатели: максимальные скорости раннего (Е) и позднего диастолического наполнения (А) левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ), а также их соотношение (Е/А) для ЛЖ и ПЖ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Statistica-6.0 for Windows. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных применяли непараметрический критерий Краскела-Уолеса. При наличии статистически подтвержденных различий между исследуемыми группами, проводили попарное сравнение групп наблюдения по методу Манна-Уитни. Различия между группами по качественным признакам определяли с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. С помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) [17] оценена прогностическая ценность показателей для диагностики диастолической дисфункции ПЖ.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что с тяжестью течения заболевания нарастает снижение функции легких, усугубляется бронхиальная обструкция и развивается легочная гиперинфляция, что было описано нами ранее [18, 19].

При изучении цитокинового профиля (табл. 2) выявлены однотипные изменения: при стабильном течении заболевания во всех группах имелось повышение содержания ИЛ-5 в плазме крови по сравнению с практически здоровыми ($p < 0,05$), кроме того, отмечалась тенденция к нарастанию уровня ИЛ-5 параллельно тяжести заболевания.

Мы выявили ряд особенностей: при легком течении астмы регистрировалось повышение содержания ИНФ- γ и снижение ФНО- α в сравнении с контролем. Известно, что ИНФ- γ тормозит синтез реактивов (IgE) В-лимфоцитами

[20], и с этих позиций эффект ИНФ- γ может расцениваться как противовоспалительный [21, 22]. Следовательно, повышение уровня ИНФ- γ в периферической крови при нормальных значениях ИЛ-4 у больных АБА легкого течения с достигнутым контролем над заболеванием может быть дополнительным критерием оценки эффективности проводимой терапии.

В группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания наблюдалось повышение содержания в плазме крови ФНО- α и ИЛ-4 с одновременным снижением уровня ИЛ-10 как в сравнении с контролем, так и с показателями больных 1-й группы.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, выявляемого в период стабильного состояния больных. С тяжестью течения астмы наблюдается выраженный рост концентрации провоспалительных цитокинов, что может приводить к повреждению сосудистого эндотелия.

При изучении значений остеопонтина (табл.2) в 1-й группе не зарегистрировано значимого увеличения ОП в сравнении с контролем ($p > 0,05$). Тогда как, во 2-й и 3-й группах наблюдалось повышение уровня ОП в плазме крови в сравнении с показателями практически здоровыми ($p < 0,05$).

Повышение уровня ОП в плазме положительно взаимосвязано с содержанием эозинофилов в периферической крови ($r = 0,64$; $p = 0,032$), что подтверждает роль остеопонтина в формировании воспаления, за счет его способности увеличивать хемотаксис эозинофилов и их миграцию в область воспаления.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи между активностью системного воспаления и параметрами ФВД. Так, в группе АБА легкого течения установлена отрицательная связь между уровнем ФНО- α в плазме крови и показателем ОФВ₁ ($r = -0,45$; $p = 0,030$). В группе больных АБА среднетяжелого течения выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО- α в плазме крови и приростом ОФВ₁ в мл, а также приростом ОФВ₁ в процентах ($r = -0,62$; $p < 0,001$ и $r = -0,56$; $p = 0,003$ соответственно). В группе АБА тяжелого течения регистрировались отрицательные взаимосвязи между уровнем ИЛ-10 в плазме крови и показателем ООЛ и соотношением ООЛ/ОЕЛ ($r = -0,79$; $p = 0,036$ и $r = -0,86$; $p = 0,013$ соответственно).

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия методом ультразвуковой визуализации плечевой (ПА) артерии (табл. 3) установлено

Таблица 2. Уровень цитокинов в периферической крови у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести

Показатель	АБА легкого течения (n=25)	АБА средне-тяжелого течения (n=40)	АБА тяжелого течения (n=20)	Контроль (n=40)	Значимость различий
	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	
	1	2	3	4	
ФНО- α , пг/мл	0,5* [1,0;2,3]	18,6* [14,1;23,1]	15,2* [8,4;26,8]	7,4 [2,8;10,7]	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,684$
ИЛ-6, пг/мл	0,9 [0,5;1,6]	0,8 [0,2;2,5]	0,8 [0,5;2,6]	1,6 [0,7;4,5]	$p_{1-2}=0,235$; $p_{1-3}=0,970$ $p_{2-3}=0,455$
ИЛ-4, пг/мл	1,8 [0,9;3,6]	4,8* [4,4;5,6]	4,8* [3,7;5,2]	1,9 [0,6;3,3]	$p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,756$
ИЛ-5, пг/мл	4,3* [3,3;7,6]	5,4* [2,9;8,1]	5,7* [3,3;6,6]	3,4 [2,5;3,9]	$p_{1-2}=0,753$; $p_{1-3}=0,589$ $p_{2-3}=0,905$
ИЛ-10, пг/мл	3,7 [3,2;4,8]	3,3* [2,3;3,6]	3,2* [2,6;3,1]	3,8 [3,0;4,6]	$p_{1-2}=0,025$; $p_{1-3}=0,037$ $p_{2-3}=0,210$
ИНФ- γ , пг/мл	7,3* [5,3;8,8]	5,7 [3,9;6,5]	6,7 [6,9;7,1]	5,6 [2,2;8,4]	$p_{1-2}=0,173$; $p_{1-3}=0,229$ $p_{2-3}=0,482$
ОП, нг/мл	11,6 [6,2;67,2]	65,3* [38,3;92,5]	58,3* [20,9;90,2]	9,8 [8,3;36,8]	$p_{1-2}=0,025$; $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,905$

Примечание. Множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела-Уоллиса. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни. * – значимость различий исследуемых групп с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у больных бронхиальной астмой

Показатель, ед. измерения	АБА легкого течения (n=29)	АБА средне-тяжелого течения (n=20)	АБА тяжелого течения (n=30)	Контроль (n=27)	Значимость различий
	1	2	3	4	
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
Do, мм	0,37 [0,34;0,40]	0,37 [0,35;0,43]	0,41 [0,37;0,46]	0,37 [0,34;0,44]	$p_{1-2}=0,305$; $p_{1-3}=0,009$ $p_{1-4}=0,494$; $p_{2-3}=0,017$ $p_{2-4}=0,677$; $p_{3-4}=0,047$
D1, мм	0,42 [0,39;0,47]	0,44 [0,38;0,49]	0,45 [0,39;0,48]	0,44 [0,38;0,48]	$p_{1-2}=0,189$; $p_{1-3}=0,091$ $p_{1-4}=0,147$; $p_{2-3}=0,959$ $p_{2-4}=0,859$; $p_{3-4}=0,781$
V1, м/с	224,9 [206,1;270,4]	184,1 [123,9;225,6]	181,2 [152,1;211,2]	200,5 [145,9;290,3]	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,388$; $p_{2-3}=0,752$ $p_{2-4}=0,168$; $p_{3-4}=0,262$
ЭЗВД, %	12,5 [6,8;20,0]	5,1 [2,3;8,0]	4,5 [0,0;7,7]	11,1 [8,5;18,5]	$p_{1-2}=0,033$; $p_{1-3}=0,025$ $p_{1-4}=0,406$; $p_{2-3}=0,331$ $p_{2-4}=0,047$; $p_{3-4}=0,005$
ЭНВД, %	15,0 [10,5;21,4]	6,9 [4,5;16,2]	5,2 [0,0;10,5]	20,2 [12,1;22,0]	$p_{1-2}=0,022$; $p_{1-3}=0,002$ $p_{1-4}=0,166$; $p_{2-3}=0,364$ $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}=0,013$

Примечание. Множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела-Уоллиса. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни. D0 - исходный диаметр ПА, D1 - диаметр ПА через 90 секунд реактивной гиперемии, V1 - скорость кровотока в фазу реактивной гиперемии

снижение скорости кровотока в фазу реактивной гиперемии (РГ) в группах среднетяжелой и тяжелой астмы по сравнению с показателями больных 1-й группы. При этом между исследуемыми группами и контролем достоверных различий не найдено.

Отмечено снижение прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии (ЭЗВД) в группах больных БА среднетяжелого и тяжелого течения, что соответствует II степени тяжести эндотелиальной дисфункции. Кроме того, в этих же группах зарегистрировано снижение сосудорасширяющей реакции на нитроглицерин (ЭНВД) в сравнении с показателями практически здоровых и пациентов 1-й группы.

Наличие эндотелиального повреждения у больных АБА подтверждается повышенным содержанием в плазме крови растворимых форм молекул клеточной адгезии, таких как sCD31/sPECAM-1 и sVCAM-1 во всех группах в сравнении с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1).

Вместе с тем необходимо отметить, что уровень sCD31/sPECAM-1 был наиболее высоким в 1-й группе 112,4 [90,2;153] в сравнении с показателями больных 2-й — 77,4 [57,7;110,7], и 3-й — 77 [74;102,5] групп ($p < 0,05$). Имелась тенденция к увеличению содержания sVCAM в плазме крови с тяжестью течения астмы: в 1-й группе — 661,8 [536,0;858,0], во 2-й группе — 694,5 [487,7;891,5], в 3-й группе — 771,0 [639,3;1375,0].

Возможно, динамика изменения экспрессии sVCAM-1 при различной тяжести заболевания БА связана с особенностями цитокинового профиля. Как показано в настоящей работе, ИЛ-4 специфично увеличивает экспрессию сосудистой молекулы клеточной адгезии (VCAM-1), что

подтверждается сильной положительной корреляционной взаимосвязью между уровнями ИЛ-4 и VCAM-1 в плазме крови в группе больных со среднетяжелым ($r=0,87$, $p=0,002$) и тяжелым течением БА ($r=0,90$, $p=0,037$).

Персистирующее воспаление взаимосвязано с нарушениями сосудодвигательной функции эндотелия, что подтверждается результатами корреляционного анализа. Так, в группе АБА легкого течения установлены отрицательная связь между показателем ЭЗВД и уровнем ФНО- α в плазме крови ($r=-0,41$; $p=0,027$), а также положительная связь между содержанием ИЛ-10 в крови и показателем ЭНВД ($r=0,39$; $p=0,045$). В группе больных АБА среднетяжелого течения выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между напряжением сдвига на эндотелии после декомпрессии и содержанием ИЛ-4 в плазме крови ($r=-0,82$; $p=0,023$). Показано, что уровень IgE был отрицательно взаимосвязан с коэффициентом чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии ($r=-0,62$; $p=0,043$). В группе АБА тяжелого течения регистрировались отрицательные взаимосвязи между напряжением сдвига на эндотелии после декомпрессии и содержанием общего IgE в плазме крови ($r=-0,55$; $p=0,041$). Кроме того, отмечалась положительная взаимосвязь между коэффициентом чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии и уровнем ИЛ-10 ($r=0,75$; $p=0,042$).

Результаты корреляционного анализа выявили взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и эндотелиальной дисфункцией у больных БА. Так, в группе больных АБА легкого течения установлена отрицательная силь-

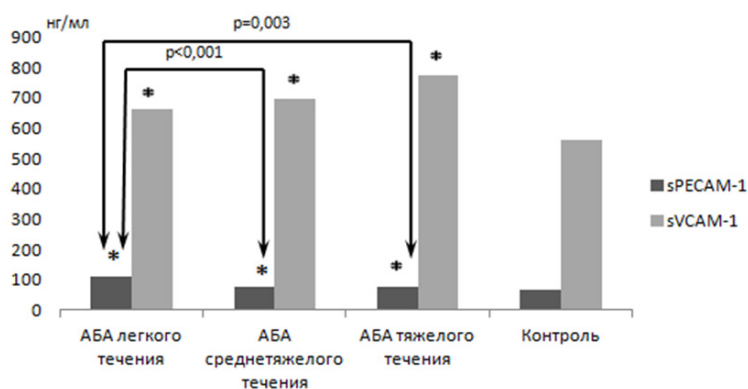


Рис. 1. Уровень sVCAM-1 и sCD31/PECAM-1 в периферической крови у больных бронхиальной астмой

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. * – достоверность различий исследуемых групп с контролем при $p < 0,05$; → – достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$.

ная корреляционная взаимосвязь между ФОЕЛ и напряжением сдвига на эндотелии после декомпрессии ($r=-0,80$; $p=0,014$). В группе больных АБА тяжелого течения также регистрировалась отрицательная взаимосвязь между показателями ФОЕЛ и напряжением сдвига на эндотелии после декомпрессии ($r=-0,34$; $p=0,05$) и положительная корреляционная взаимосвязь между показателями ФЖЕЛ и напряжением сдвига на эндотелии после декомпрессии ($r=0,47$; $p=0,047$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных БА уже на ранних стадиях заболевания. Так, функциональное состояние эндотелия нарушено у 38% больных с легким течением заболевания, 63% и 74% больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА, что проявляется снижением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации в сочетании со статистически значимым повышением уровня sCD31/sPECAM-1 и sVCAM в плазме крови.

Комплексное структурно-функциональное изучение правых отделов сердца (рис. 2) показало значимое увеличение толщины передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) в группах больных АБА среднетяжелого и тяжелого течения в сравнении с контролем и группой больных АБА легкого течения. Наблюдая за динамикой изменения показателя относительной толщины свободной стенки левого желудочка (ОТСлж) было отмечено увеличение гипертрофии ЛЖ параллельно тяжести заболевания.

При изучении диастолической функции как правого, так и левого желудочка отмечено увеличение максимальной скорости кровотока в период позднего наполнения и снижение их от-

ношения Е/А параллельно тяжести заболевания (табл.4)

Зарегистрированы положительные корреляционные взаимосвязи между давностью заболевания и параметрами ДД ПЖ: в 1-й группе — с удлинением времени замедления потока ($r=0,68$, $p=0,007$), во 2-й группе — с удлинением времени позднего наполнения ПЖ (А) ($r=0,30$, $p=0,043$), в 3-й группе — с удлинением времени замедления потока ($r=0,40$, $p=0,047$).

Показано, что уровень ОП выше у пациентов с нарушенной функцией ПЖ: так, при показателе Е/А ПЖ менее 1,1 значение ОП составило 70,6 [61,9;108,5] нг/мл, тогда как при отсутствии диастолической дисфункции ПЖ уровень ОП был равен 11,6 [7,8;53,4] нг/мл ($p < 0,0001$).

Кроме того, выявлены корреляционные взаимосвязи между повышением уровня ОП в плазме крови и нарушением ДД ПЖ и ЛЖ. Так, в 1-й группе зарегистрированы отрицательные взаимосвязи между уровнем ОП в плазме крови и значением максимальной скорости раннего наполнения ПЖ и отношением Е/А ЛЖ ($r=-0,54$, $p=0,047$ и $r=-0,64$; $p=0,021$ соответственно). Во 2-й группе установлены положительная связь между уровнем ОП и значением максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ ($r=0,56$, $p=0,018$). В группе тяжелого течения БА отмечены взаимосвязи между уровнем ОП в крови и значением максимальной скорости позднего наполнения ПЖ ($r=0,53$, $p=0,032$), а также соотношением Е/А ($r=-0,74$, $p=0,001$).

Возможно, ОП является маркером нарушения релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

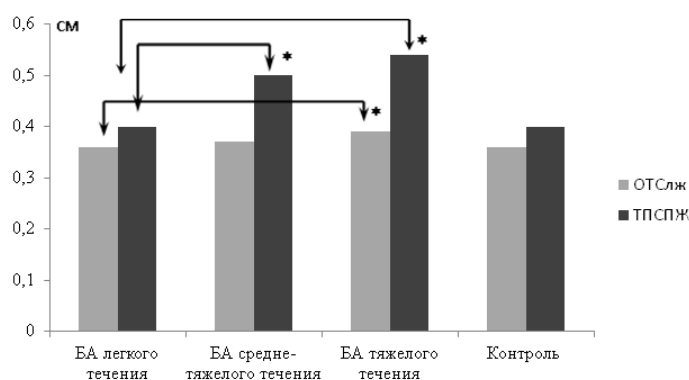


Рис. 2. Наличие гипертрофии стенок левого и правого желудочков у больных бронхиальной астмой

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. * — значимость различий исследуемых групп с контролем при $p < 0,05$.

Таким образом, показано, что с усилением бронхиальной обструкции нарастают изменения морфофункциональных показателей как правых, так и левых отделов сердца. Хроническое персистирующее воспаление при БА вносит свой вклад в нарушение работы сердечно-сосудистой системы, что подтверждается данными корреляционного анализа. Кроме того показано, что изменение вазорегулирующей функции эндотелия может быть фактором прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается данными регрессионного анализа.

Результаты множественной линейной регрессии выявили, что основными факторами, влияющими на изменение диастолической функции ПЖ, для всей выборки являются: уровень остеопонтин, значение ОФВ₁ и ЭЗВД. Математическая модель для прогнозирования изменения Е/А ПЖ:

$$y = 1,093 - 0,004x_1 + 0,005x_2 - 0,01x_3 \quad (2),$$

где y — прогнозируемое значение диастолической функции ПЖ, x_1 — ОП ($b = -0,004$),

x_2 — ОФВ₁ ($b = 0,005$), x_3 — ЭЗВД ($b = -0,010$) при константе = 1,093. $R_2 = 0,339$.

Основными факторами, влияющими на изменение диастолической функции ЛЖ, являются: уровень остеопонтин, значение диаметра плечевой артерии через 90 секунд реактивной гиперемии, дилатация плечевой артерии, вызванная нитроглицерином, напряжение сдвига на эндотелии в фазу реактивной гиперемии.

Математическая модель для прогнозирования изменения Е/А ЛЖ:

$$y = 0,79 - 0,53x_1 + 1,33x_2 - 1,50x_3 + 0,501x_4 \quad (3),$$

где y — прогнозируемое значение диастолической функции ЛЖ, x_1 — ОП ($b = -0,53$), x_2 — диаметр ПА через 90 секунд реактивной гиперемии ($b = 1,33$), x_3 — дилатация ПА, вызванная нитроглицерином ($b = -1,50$), x_4 — напряжение сдвига на эндотелии в фазу реактивной гиперемии ($b = 0,501$), при константе = 0,79. $R_2 = 0,711$.

Более того, проведена оценка чувствительности и специфичности показателя уровня ОП

Таблица 4. Параметры диастолической функции правого и левого желудочков у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести

Показатель, ед. измерения	АБА легкого течения (n=17)	АБА средне тяжелого течения (n=30)	АБА тяжелого течения (n=21)	Контроль (n=27)	Значимость различий
	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	
	1	2	3	4	
Е ПЖ, м/с	0,53 [0,46;0,65]	0,54 [0,41;0,70]	0,45 [0,34;0,60]	0,53 [0,46;0,70]	$p_{1-2}=0,603$; $p_{1-3}=0,191$; $p_{2-3}=0,136$
А ПЖ, м/с	0,35 [0,33;0,45]	0,49* [0,43;0,59]	0,48* [0,41;0,56]	0,35 [0,31;0,47]	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,005$; $p_{2-3}=0,960$
Е\А ПЖ, усл. ед.	1,38 [1,23;1,53]	1,20* [0,87;1,40]	0,88* [0,72;1,23]	1,43 [1,26;1,71]	$p_{1-2}=0,045$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,032$
Е ЛЖ, м/с	0,67 [0,55;0,81]	0,58 [0,48;0,71]	0,51 [0,42;0,74]	0,65 [0,57;0,72]	$p_{1-2}=0,970$; $p_{1-3}=0,150$; $p_{2-3}=0,083$;
А ЛЖ, м/с	0,44 [0,40;0,51]	0,53* [0,45;0,59]	0,62* [0,46;0,71]	0,47 [0,41;0,54]	$p_{1-2}=0,013$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,049$;
Е\А ЛЖ, усл. ед.	1,53 [1,44;1,68]	1,21* [0,82;1,40]	0,87* [0,73;1,27]	1,42 [1,2;1,54]	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,042$;

Примечания. Множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела-Уоллиса. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни. * - значимость различий между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,05$.

по отношению к прогнозированию развития диастолической дисфункции желудочков. Как для правого, так и для левого желудочков показана высокая прогностическая значимость: при значении ОП более, либо равном 36 нг/мл можно прогнозировать развитие ДД ПЖ и ЛЖ с чувствительностью 88,5% и специфичностью 82,3% при низкой стандартной ошибке ROC-кривой (ROCAREA=0,76 для ПЖ и ROCAREA=0,73 для ЛЖ).

Заключение

Таким образом, с тяжестью течения АБА и развитием значительных нарушений в бронхиальном дереве, нарастает уровень провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий сосудов. Кроме того, увеличение экспрессии адгезивных молекул обуславливает миграцию воспалительных клеток в эндотелий с последующей активацией выброса провоспалительных цитокинов, что провоцирует ангиоспазм и ЛП.

Литература

- Holems J.H., O' Halloran R.L., Brodsky E.K. et al. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2009; 62 (6): 1543–1556. (DOI: 10.1002/mrm.22150).
- Dogra S., Ardern C.I., Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J. Asthma* 2007; 44: 849–854.
- Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin. Sci. (Lond.)* 2005; 108: 205–213. DOI: 10.1042/CS20040174).
- Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. *Военно-медицинский журн.* 2008; 9: 71–72.
- Miner E.C., Miller W.L. A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (1): 71–76. (DOI: 10.4065/81.1.71).
- Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (3): 206–213. (DOI: 10.1007/s11883-009-0032-8).
- Чучалин А.Г. (ред) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. *Атмосфера. М.; 2007.*
- Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention.* 2012. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf.
- Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный отчет Европейского респираторного общества. *Пульмонология* 1993; прил.: 6–44.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968. (DOI: 10.1183/09031936.05.00035205).
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 7 (340): 1111–1115. (DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-F).
- Sinoway L.I., Hendrickson C., Davidson W.R. et al. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilatation in human subjects. *Circ. Res.* 1989; 64: 32–42.
- Иванова О.В., Порога А.И., Балахонова Г.Н. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 3: 7–41.
- Imai Y., Tsuji I., Nagai K. et al. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Ann. NY Acad. Sci.* 1996; 783: 172–185.
- Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58 (6): 1072–1083.
- Henry W. L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980; 62 (5): 212–234.
- Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143 (1): 29–36.
- Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю. и др. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Сибирское медицинское обозрение* 2014; 2: 42–47.
- Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю. и др. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и механизмов системного воспаления в ремоделировании левых отделов

сердца у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2014; 11 (92): 43-48.

20. Лизогуб В.Г., Кузько Н.В. Ишемическая болезнь сердца. Здоровья 2007: 7–14.

21. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Зайцева С.В. и др. Интерлейкин-1 альфа, фактор некроза опухолей-альфа и интер-

ферон-гамма в сыворотке крови у детей при бронхиальной астме в различные периоды заболевания. Аллергология 2000; 3: 8–12.

22. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое исследование. Аллергология 1998; 2: 4–7.

Сведения об авторах:

Соловьева Ирина Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет, им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, solovieva.irina@inbox.ru.

Собко Елена Альбертовна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет, им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница"; sobko29@mail.ru.

Демко Ирина Владимировна – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, demko64@mail.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет, им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, angelina-maria@inbox.ru.

Гордеева Наталья Владимировна - к.м.н., старший научный сотрудник кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения России; natagorday@yandex.ru.

Эйдемиллер Нина Сергеевна – врач клинко-лабораторной диагностики высшей категории, Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница"; kkb@medgorod.ru

Бураков Андрей Юрьевич – заведующий гормональной лаборатории Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница"; andreymburakov@yandex.ru

Поступила 03.11.2015 г.