

СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.А.Дорохина, С.В.Нарышкина

*Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ

SUMMARY

У 48 больных бронхиальной астмой (БА) изучены особенности сосудистой жесткости и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от степени тяжести течения и уровня контроля заболевания. Состояние сосудистой жесткости исследовали методом сфигмоманометрии и сфигмографии (определяли скорость распространения пульсовой волны – Pulse Wave Velocity (PWV), лодыжечно-плечевой индекс – Ankle-Brachial Index (ABI), СКФ определяли путем использования формулы Кокрофта-Гаулта. Соответственно степени тяжести заболевания в 1 группу были включены 8 больных с легким персистирующим течением БА, группа 2 состояла из 23 пациентов со средней степенью тяжести астмы, в 3 группе находились 17 больных тяжелой БА. По уровню контроля больные распределены на группу с частично контролируемой – 8 человек и неконтролируемой БА – 40 пациентов. Установлено, что показатель PWV в 1 группе не отличался от значений, установленных в группе здоровых добровольцев ($7,4 \pm 0,6$ и $6,1 \pm 0,3$ м/с, соответственно), а во 2 и 3 группах статистически достоверно увеличивался до $10,9 \pm 1,7$ м/с ($p < 0,01$) и $12,7 \pm 3,3$ м/с ($p < 0,05$), соответственно. При контролируемой и неконтролируемой БА значения PWV увеличивались до $9,3 \pm 2,5$ м/с ($p < 0,05$) и $11,3 \pm 1,6$ м/с ($p < 0,01$), соответственно. Данный факт может свидетельствовать о повышении кардиоваскулярного риска при БА. Параметры ABI не имели статистически значимого различия с контрольной группой. Показатели СКФ снижались во всех группах, наиболее значительно при тяжелом ($64,24 \pm 1,98$ мл/мин, $p < 0,05$) и неконтролируемом ($76,43 \pm 3,37$ мл/мин, $p < 0,001$) течении заболевания. Установлена прямая зависимость снижения СКФ от длительности заболевания. Таким образом, при тяжелом неконтролируемом длительном течении БА развивается значительное снижение СКФ, что является результатом истощения компенсаторных возможностей почек по поддержанию эффективного фильтрационного давления вследствие персистирующих нарушений ренального кровотока. Ухудшение условий гломерулярной фильтрации в последующем может привести к значительному нарушению функции почек и ухудшению прогноза у больных с тяжелой степенью БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации.

VASCULAR STIFFNESS AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.A.Dorokhina, S.V.Naryshkina

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The features of vascular stiffness and glomerular filtration rate (GFR) depending on the severity degree and the control level of the diseases were studied in 48 patients with bronchial asthma (BA). The state of the vascular stiffness was studied with the method of sphygmomanometry and sphygmography (Pulse Wave Velocity (PWV) was found), Ankle-Brachial Index (ABI) and GFR were identified with the help of Cockcroft-Gault formula. According to the severity of the disease the first group included 8 patients with mild persistent BA, the second group had 23 patients with the moderate BA and 17 patients with severe BA were in the third group. According to the level of control the patients were divided into the group with partly controlled BA (8 patients) and uncontrolled BA (40 patients). It was found out that PVW in the first group didn't differ from the values that were in the group of healthy volunteers (7.4 ± 0.6 and 6.1 ± 0.3 m/s, respectively), but in the second and the third groups it increased reliably till 10.9 ± 1.7 m/s ($p < 0.01$) and 12.7 ± 3.3 m/s ($p < 0.05$), respectively. At controlled and uncontrolled BA the values of PVW grew till 9.3 ± 2.5 m/s ($p < 0.05$) and 11.3 ± 1.6 m/s ($p < 0.01$), respectively. This fact may point to the increase of cardiovascular risk at BA. The parameters of ABI did not have statistically significant differences with the control group. The values of GFR dropped in all the groups, most significantly at severe BA (64.24 ± 1.98 ml/min, $p < 0.05$) and uncontrolled BA (76.43 ± 3.37 ml/min, $p < 0.001$). The direct dependence of GFR decrease on the length of the disease was revealed. So, at severe uncontrolled long course of BA there is a significant drop of GFR, which is the result of attrition of kidneys compensatory possibilities about the maintenance of effective filtration pressure in consequence of persistent disturbances of renal blood flow. The worsening of glomerular filtration conditions in the future may lead to a significant disturbance of kidney's function and poor prognosis in patients with severe BA.

Key words: bronchial asthma, vascular stiffness, pulse wave velocity, ankle-brachial index, glomerular filtration rate.

По современным представлениям, жесткость (ригидность) аорты и крупных артерий является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, прогностически даже более значимым, чем некоторые другие «классические» факторы кардиоваскулярного риска, например, среднесуточное артериальное давление или уровень холестерина крови. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение избыточной артериальной жесткости при атеросклерозе, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 8]. В ряде работ представлены данные о нарушении механических свойств центральных артерий у пациентов некардиологического профиля: с хронической почечной патологией, ревматоидным артритом, сахарным диабетом, бронхиальной астмой (БА) [1]. Приведены результаты, демонстрирующие влияние повышенной жесткости артерий на исход и прогноз этих заболеваний [5].

Для исследования региональной артериальной жесткости применяется определение скорости пульсовой волны (СПВ) в различных артериальных сегментах. Этот метод является наиболее простым и легко применимым в различных клинических условиях [4]. Именно сонно-бедренная СПВ использовалась в большинстве эпидемиологических исследованиях и показала большую прогностическую значимость для сердечно-сосудистых событий [7]. Так как результаты измерения СПВ являются хорошо воспроизводимыми и имеющими большую прогностическую значимость, этот метод предложен в качестве одного из критериев стратификации сердечно-сосудистого риска в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии 2007 г.

В настоящее время среди всех возможных методов инструментальной и лабораторной оценки субклинических проявлений атеросклероза различных сосудистых бассейнов, особенно у лиц с суммарным риском 5-9% по шкале SCORE, в стандарт обследования с позиций оценки уровня риска входит также определение признаков поражения сосудов нижних конечностей – снижение лодыжечно-плечевого индекса [2]. Его снижение является фактором риска ИБС, инсульта, транзиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности. Именно поэтому поражение артерий нижних конечностей в настоящее время рассматривается как эквивалент ИБС и требует агрессивного подхода к лечению. Выявление бессимптомного облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей важно с точки зрения ассоциации с проявлениями атеросклероза в других сосудистых бассейнах. Так, при наличии атеросклероза сосудов нижних конечностей, не менее половины пациентов имеют, как минимум, 50%-й стеноз одной из почечных артерий [9].

Вовлечение почек при многих распространенных в популяции заболеваниях, в том числе исходно не считающихся «почечными», в последнее время привлекает пристальное внимание клиницистов. Это связано прежде всего с тем, что даже небольшое снижение ско-

рости клубочковой фильтрации (СКФ) ограничивает возможности многих терапевтических вмешательств, в ряде случаев делая их даже противопоказанными. Не менее важной является роль снижения СКФ в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений, изучение которых активно продолжается в нашей стране и за рубежом. По мере снижения СКФ всегда наблюдаются существенное увеличение риска смерти, среди которой лидируют сердечно-сосудистые осложнения [3].

В рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов с 2007 года расширен перечень почечных маркеров поражения органов-мишеней – включены определение клиренса креатинина по формуле Cockcroft–Gault или оценка СКФ по формуле MDRD, как более точные индексы кардиоваскулярного риска на фоне почечной дисфункции.

Цель исследования: изучить особенности сосудистой жесткости и СКФ у больных БА в зависимости от степени тяжести течения и уровня контроля заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 больных БА, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН. Диагноз астмы был установлен в соответствии с рекомендациями GINA (2009). Распределение пациентов по группам проводили соответственно степени тяжести заболевания и уровню контроля. В 1 группу были включены 8 (16,7%) больных с легким персистирующим течением БА, группа 2 состояла из 23 (47,9%) пациентов со средней степенью тяжести астмы, в 3 группе находились 17 (35,4%) больных тяжелой БА. По уровню контроля больные распределены на группу с частично контролируемой – 8 (16,7%) человек и неконтролируемой БА – 40 (83,3%) человек. Средний возраст больных 1 группы составил $45,1 \pm 2,7$ года, 2 и 3 групп – $50,4 \pm 2,2$ и $56,8 \pm 2,4$ лет, соответственно. По половому признаку среди обследованных преобладали женщины – 33 (68,8%), мужчин было 15 (31,2%) человек. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев соответствующего возраста ($51,0 \pm 2,1$ лет) и пола. Все пациенты получали стандартную терапию, соответствующую тяжести заболевания. В исследование не включали больных с подтвержденной ИБС, гипертонической болезнью, застойной сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, заболеваниями почек, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с

привлечением человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». На проведение обследования от каждого пациента было получено информированное согласие.

Оценка состояния сосудистой жесткости проводилась аппаратом «VaSera VS-1000» (Fukuda Denshi, Япония) методом сфигмоманометрии и сфигмографии. Определяли скорость распространения пульсовой волны – Pulse Wave Velocity (PWV) аорты путем регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях и фонокардиограммы (II тон). PWV – это отношение длины сосуда (вычисляемой по специальной формуле в зависимости от роста пациента) ко времени распространения пульсовой волны. Измеряется расстояние между точкой во втором межреберье слева (справа) от края грудины до места регистрации пульсовой волны над правой (левой) бедренной артерией. Затем на основе фонокардиограммы, пульсовых волн над сонной и бедренной артериями определяются временные интервалы. На основе этих показателей вычисляется PWV по специальной формуле.

Лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial index – ABI) вычисляли по формуле: систолическое артериальное давление на лодыжке разделить на систолическое артериальное давление на плече справа (R-ABI) и слева (L-ABI).

СКФ – наиболее точный показатель, отражающий функциональное состояние почек. Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, но его определение, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток, является дорогостоящим и труднодоступным в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ. Измерение 24-часового клиренса креатинина (проба Реберга-Тареева)

требует сбора мочи за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента. Данный метод оценки СКФ не имеет преимуществ в сравнении с расчетом по формуле. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, валидированы: их значения точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). В нашем исследовании мы использовали формулу Кокрофта-Гаулта (мл/мин):

$$\text{СКФ} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}}$$

Для женщин результат умножают на 0,85.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0.». Значения представлены в виде средней арифметической $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что PWV у больных БА при средней, тяжелой степени тяжести и неконтролируемой астме возрастала по сравнению с контрольной группой пациентов, показатели же R-ABI и L-ABI не имели статистически значимого различия с контрольной группой. СКФ снижалась в зависимости от степени тяжести и уровня контроля БА, при этом у больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания она оставалась в пределах допустимых значений (70-150 мл/мин), а у пациентов с тяжелой БА падала гораздо ниже (табл.).

Таблица

Результаты сравнительного анализа показателей сосудистой жесткости и скорости клубочковой фильтрации в группах больных БА ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Степень тяжести БА			Уровень контроля БА	
		1 группа	2 группа	3 группа	контролируемая	неконтролируемая
СКФ, мл/мин	103,2 $\pm$ 3,89	94,38 $\pm$ 2,15 p<0,01 p ₁ <0,01	82,18 $\pm$ 4,89 p<0,05 p ₂ <0,01	64,24 $\pm$ 1,98 p<0,05 p ₃ <0,001	85,0 $\pm$ 4,22 p<0,05 p ₄ <0,05	76,43 $\pm$ 3,37 p<0,001
PWV, м/с	6,08 $\pm$ 0,30	7,40 $\pm$ 0,58	10,86 $\pm$ 1,7 p<0,01	12,7 $\pm$ 3,29 p<0,05	9,31 $\pm$ 2,54 p<0,05	11,27 $\pm$ 1,64 p<0,01
R-ABI, усл. ед.	1,07 $\pm$ 0,02	1,12 $\pm$ 0,03	1,04 $\pm$ 0,02 p ₂ <0,01	1,17 $\pm$ 0,03 p<0,05	1,06 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,02
L-ABI, усл. ед.	1,07 $\pm$ 0,01	1,09 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,02 p ₂ <0,01	1,13 $\pm$ 0,03	1,04 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,02

Примечание: p – уровень значимости различий между соответствующими группами с показателями контрольной группы; p₁ – уровень значимости различий между 1 и 2 группами; p₂ – между 2 и 3 группами; p₃ – между 1 и 3 группами; p₄ – между группами с контролируемой и неконтролируемой БА.

По-видимому, подобная динамика PWV и гломерулярной функции ассоциирована с состоянием легочной вентиляции, уровнем артериальной гипоксемии и биологически активных веществ, что сказывается на жесткости артериального русла, характере почечного кровотока и эффективном фильтрационном давлении.

При проведении количественного анализа показателей было установлено, что во всех группах больных по отношению к здоровым лицам отмечалось повышение PWV, наиболее статистически значимое во 2 группе и при неконтролируемой БА. Сравнительный анализ параметров СКФ выявил статистически значимые различия показателей во всех группах по сравнению с группой контроля (табл.)

При межгрупповом сравнении показателей различия носят достоверный характер различного уровня значимости. У пациентов с тяжелой БА, болевших менее 10 лет, СКФ снижалась до $69,4 \pm 1,92$ мл/мин, у больных же с более длительным стажем она уменьшалась более значительно ($56,86 \pm 1,42$ мл/мин, $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена значимая зависимость показателей СКФ от длительности течения БА: умеренная в общей совокупности больных астмой ($r = -0,41$, $p < 0,05$) и группе с неконтролируемой БА ($r = -0,42$, $p < 0,05$), и сильная – в 3 группе ($r = -0,85$, $p < 0,001$). При изучении зависимости между СПВ и СКФ выявлена умеренная обратная связь ($r = -0,34$, $p < 0,05$) в общей совокупности больных БА. Коррелятивной зависимости между данными показателями у больных с учетом тяжести астмы не установлено.

Таким образом, изменение СПВ и СКФ у больных БА зависит от степени тяжести и уровня контроля БА. PWV при БА увеличивается, при этом статистически значимо при средней, тяжелой степени тяжести и неконтролируемой астме, что свидетельствует о повышении кардиоваскулярного риска при БА. Показатели СКФ при легкой и средней степени тяжести заболевания, контролируемой и неконтролируемой БА хотя и снижаются, но остаются в пределах допустимых значений (70–150 мл/мин). При тяжелом длительном неконтролируемом течении заболевания развивается значительное снижение СКФ, что является результатом истощения компенсаторных возможностей почек по поддержанию эффективного фильтрационного давления вследствие персистирующих нарушений ренального кровотока. Ухудшение условий гломерулярной фильтрации в последующем может привести к значительному нарушению функции почек и ухудшению прогноза у больных с тяжелой степенью БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-функциональная оценка артериальной

ригидности при бронхиальной астме / Т.А. Бродская [и др.] // Клини. мед. 2007. Т.85, №6. С.31–36.

2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваск. терапия и профил. 2011. №10(6). Приложение 2. С.1–64.

3. Никитин Ю.П., Лапицкая И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиология. 2005. Т.45, № 11. С.113–120.

4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. арх. 2007. Т.79, №6. С.5–10.

5. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца // Тер. арх. 2010. №1. С.68–73.

6. Davies J.L., Struthers A.D. Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and the Augmentation Index are associated with the structural changes of arteriosclerosis // J. Hypertens. 2003. Vol.21. P.463–472.

7. Hirata K., Kawakami M., O'Rourke M.F. Pulse wave analysis and pulse wave velocity. A review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov // Circ. J. 2006. Vol.70, №10. P. 1231–1239.

8. Kass D. A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology // Hypertension. 2005. Vol.46, №1. P. 185–193.

9. Rimmer J. M., Gennari F. J. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure // Ann Intern Med. 1993. Vol.118, №9. P.712–719.

REFERENCES

1. Brodskaya T.A., Gel'tser B.I., Nevzorova V.A., Motkina E.V. *Klinicheskaya meditsina* 2007; 85(6) :31–36.

2. *Kardiovaskulyarnaya profilaktika. Natsional'nye rekomendatsii* [Cardiovascular prophylaxis. National recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011; 10(6, Suppl.2):1–64.

3. Nikitin Yu.P., Lapitskaya I.V. *Kardiologiya* 2005; 45(11):113–120.

4. Mukhin N.A. *Terapevticheskii arkhiv* 2007; 76(6):5–10.

5. Orlova Ya.A., Ageev F.T. *Terapevticheskii arkhiv* 2010; 1:68–73.

6. Davies J.L., Struthers A.D. Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and the Augmentation Index are associated with the structural changes of arteriosclerosis. *J. Hypertens.* 2003; 21:463–472.

7. Hirata K., Kawakami M., O'Rourke M.F. Pulse wave analysis and pulse wave velocity. A review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ. J.* 2006; 70(10):1231–1239.

8. Kass D.A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005; 46(1): 185–193.

9. Rimmer J. M, Gennari F. J. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118(9):712–719.

Поступила 05.07.2012

Контактная информация

*Валентина Анатольевна Дорохина,
ассистент кафедры факультетской терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

E-mail: valentinadorokhina@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Valentina A. Dorokhina,

MD, Assistant of Department of Faculty Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: valentinadorokhina@rambler.ru