

монология. 2001. №3. С.53–56.

7. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy in asthma / Djukanovich R. [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. Vol.143. P.772–777.

8. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // Allergol. Int. 2008. Vol.57, №1. P.1–10.

9. Bronchoscopy and bronchoobstructive syndrome / Trajanovic Lj. [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Disease. 1999.

Vol.3, №9. P.203–207.

10. Ward C., Walters H. Airway wall remodeling: the influence of corticosteroids // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol.5. P.43–48.

11. Wenzel S.E. Mechanisms of severe asthma // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol.33. P.1622–1628.

12. Fiber-optic bronchoscopy in adults: A position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand / Wood-Baker R. [et al.] // Intern. Med. J. 2001. Vol.31, №8. P.479–487.

Поступила 02.08.2011

Андрей Николаевич Одириев, ведущий научный сотрудник,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Andrey N. Odireev,
22 Kalinina Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК 618.248:616-073.756.8]-037

А.Г.Гребенник, Ю.М.Перельман, А.В.Леншин

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КОНТРОЛЯ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО РЕНТГЕНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск

РЕЗЮМЕ

84 пациентам с бронхиальной астмой проведена компьютерная томография с инспираторно-экспираторным тестом. Выявлены изменения регионарной вентиляционной функции легких, которые находятся в прямой зависимости от уровня контроля болезни. Построено дискриминантное уравнение с использованием показателей вентиляционной функции легких, холодовой гиперреактивности дыхательных путей и параметров регионарной денситометрии легких, позволяющее с высокой достоверностью предсказывать контролируемость бронхиальной астмы через год после исследования.

Ключевые слова: регионарная вентиляция легких, компьютерная томография, бронхиальная астма, контроль, прогнозирование.

SUMMARY

A.G.Grebennik, J.M.Perelman, A.V.Lenshin

POSSIBILITIES OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL PREDICTION ACCORDING TO THE DATA OF COMPLEX X-RAY AND FUNCTIONAL RESEARCH

84 patients with bronchial asthma went through computer tomography with inspiratory and expiratory test. Changes in regional ventilation lungs function in direct dependence on the level of a disease control were identified. A discriminant equation was done using parameters of ventilation lung function, cold airway hyperresponsiveness and parameters of regional lungs densitometry. The equation allows to predict with a high degree of reliability the control of bronchial asthma in a year after the research.

Key words: regional lungs ventilation, computer tomography, bronchial asthma, control, prognostication.

Важнейшим показателем, характеризующим динамику течения заболевания, является контроль бронхиальной астмы (БА), предложенный к оценке в последних международных руководствах [1]. Это обобщающий термин, включающий в себя оценку симптомов астмы, лёгочной функции, частоты и тяжести обострений, а также использование препаратов для облегчения симптомов заболевания. В Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA) за 2006 г. впервые была рекомендована классификация БА по уровню контроля с выделением контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой форм. Такой подход отражает понимание того, что тяжесть БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа на терапию, и что у пациента степень тяжести астмы может изменяться в течение нескольких месяцев или лет. Главным показателем эффективности терапии БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием [6]. Бесспорным предвестником дальнейшего неконтролируемого течения БА и развития обострения является текущий плохой контроль заболевания [7]. Важность подхода, включающего в себя не только текущий контроль клинических проявлений, но и контроль прогнозируемых в будущем рисков обострений БА, отражена в последнем пересмотре GINA 2009 г. [9]. В настоящее время проводится активный поиск независимых предикторов неконтролируемого течения БА в ближайшем и отдалённом будущем.

Известно, что функциональные нарушения нередко являются первыми и единственными симптомами патологического состояния. Облигатным признаком БА является гиперреактивность дыхательных путей, приводящая к частично обратимой бронхиальной обструкции [15]. Особое значение в регионе Сибири и Дальнего Востока имеет холодная гиперреактивность бронхов, оказывающая существенное негативное влияние на достижение контроля астмы [3]. Ранее нами показано наличие регионарных нарушений лёгочной вентиляции у больных БА различной степени тяжести и предложено использование для их диагностики метода компьютерной томографии (КТ) с применением инспираторно-эксираторного теста [2].

КТ даёт возможность выявить тонкие структурные изменения при врожденных пороках развития у взрослых, таких как буллезная болезнь, кистозное легкое, гипоплазия легких, врожденная долевая эмфизема, бронхогенные кисты, бронхоэктазии, которые могут оказывать значительное влияние на течение БА [4, 5, 14]. Используя широчайшие диагностические возможности КТ высокого разрешения была определена степень структурно-функциональных изменений бронхолегочного аппарата при БА [13], осуществлена количественная оценка эмфиземы и ультраструктурных изменений дыхательных путей [12], аргументирована значимость рентгено-морфологических признаков локального гиперпневматоза паренхимы вследствие рестрикции мелких бронхов – так называемых «воздушных ловушек», как фактора, имеющего значение в ранней диагностике обструктивных нару-

шений у больных БА [2, 8, 10]. Использование объемного сканирования позволяет производить реконструкции образов на любом желательном уровне в пределах экспонированного объема легкого, поэтому появляется возможность осуществлять более точную функциональную диагностику [11, 16].

Цель исследования: оценить возможность прогнозирования контролируемости БА в течение года на основе использования метода спиральной КТ с инспираторно-эксираторным тестом.

Материалы и методы исследования

Обследование проведено 35 больным БА легкой степени тяжести и 19 пациентам с астмой среднетяжелого течения. Для исследования регионарной вентиляционной функции легких нами использовался метод спиральной КТ на аппарате «Toshiba Activion 16» с инспираторно-эксираторным тестом, позволяющий оценивать как морфологию легких, так и изменения их регионарной вентиляционной функции. Проводились измерения и анализ денситометрических показателей срезов верхней (на 5 см выше бифуркации трахеи), средней (на уровне бифуркации) и нижней (на 5 см ниже бифуркации) зон обоих лёгких, интегральных показателей плотности в единицах Хаунсфилда (ед. X.), среднеквадратичного отклонения и коэффициента вариации (v), процентного показателя денситометрической разницы между инспираторными и эксираторными показателями в различных зонах легких. Бронхиальная проходимость исследовалась методом спирографии на аппарате «Flowscreen» (Эрих Егер, Германия) с определением объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), прироста $ОФВ_1$ (в % от исходного значения) в ответ на ингаляцию бронхолитика (фенотерол). Холодовую реактивность дыхательных путей оценивали по падению $ОФВ_1$ (в % от исходного значения) при проведении пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ).

Через год после исследования на фоне базисной терапии пациентам проводилось повторное клиническое исследование с определением уровня контроля над заболеванием. В зависимости от полученных данных о контроле пациенты ретроспективно были распределены на две группы: 1 группу составили 29 больных с контролируемым и частично контролируемым течением БА, во 2 группу включены 25 больных с неконтролируемым течением заболевания.

Сравнительный ретроспективный анализ спирографических и КТ-данных выполнен с применением стандартных методов вариационной статистики с определением среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), коэффициента вариации (v). Сравнение рядов проводилось с использованием t -критерия Стьюдента, в случаях ненормального распределения – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для построения прогнозной модели использован множественный пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

При ретроспективном анализе полученных спирографических и КТ-данных в группах пациентов, отличающихся по уровню достигнутого контроля БА через

год после проведенного исследования, обнаружены статистически достоверные отличия ряда параметров, характеризующих структурно-функциональные особенности легких (табл.).

Таблица

Ретроспективная оценка спирографических и компьютерно-томографических данных у больных БА с различным уровнем контроля заболевания

Показатели	1 группа	2 группа	p
Плотность на вдохе, верхние зоны, ед. X.	-785,65±6,505	-797,02±5,084	>0,05
Плотность на вдохе, средние зоны, ед. X.	-814,83±5,215	-813,08±5,181	>0,05
Плотность на вдохе, нижние зоны, ед. X.	-808,16±6,321	-804,12±6,708	>0,05
v по плотности на вдохе	0,024±0,002	0,017±0,001	<0,01
Плотность на выдохе, верхние зоны, ед. X.	-596,79±12,05	-644,96±13,64	<0,05
Плотность на выдохе, средние зоны, ед. X.	-624,57±11,76	-674,22±12,86	<0,01
Плотность на выдохе, нижние зоны, ед. X.	-619,03±10,27	-662,20±11,19	<0,01
v по плотности на выдохе	0,050±0,004	0,036±0,004	<0,05
Инспираторно-экспираторная разница, верхние зоны, %	24,12±1,2	19,08±1,6	<0,05
Инспираторно-экспираторная разница, средние зоны, %	23,40±1,3	17,07±1,5	<0,01
Инспираторно-экспираторная разница, нижние зоны, %	23,38±1,2	17,57±1,4	<0,01
v по инспираторно-экспираторной разнице	0,145±0,012	16,3±0,019	>0,05
ОФV ₁ , % долж.	97,6±2,39	84,5±4,57	<0,05
МОС ₅₀ , % долж.	69,0±3,72	50,2±5,18	<0,01
ΔОФV ₁ , холод, %	-12,4±1,55	-15,9±3,95	>0,05
ΔОФV ₁ , бронхолитик, %	7,90±1,70	12,49±2,05	>0,05

Прежде всего, обращает на себя внимание достоверно большая инспираторно-экспираторная разница в плотности во всех зонах легких у больных с контролируемым и частично контролируемым течением болезни по сравнению с группой больных, у которых контроль на момент повторного исследования отсутствовал. Это свидетельствовало о более эффективной регионарной вентиляции легких в 1 группе, что подтверждалось и более высокими значениями спирографических параметров: ОФV₁ и МОС₅₀. Увеличение экспираторно-инспираторной разницы в рентгеновской плотности легочной ткани, как видно из данных, представленных в таблице, было обусловлено нарастанием плотности на выдохе, связанным с более полным опорожнением альвеол, вероятно, вследствие уменьшения количества «воздушных ловушек».

При этом необходимо обратить внимание на достоверное снижение при контролируемом течении болезни коэффициентов вариации рентгеновской плотности между зонами, как на вдохе, так и на выдохе, свидетельствующее о более равномерной и, следовательно, более эффективной регионарной вентиляции легких. Реакция на бронхолитик, как и реакция на холодовую бронхопровокацию в группе с полным и частичным контролем болезни имели тенденцию к снижению по сравнению с больными с неконтролируемым течением БА, отражая уменьшение степени реактивности дыхательных путей.

Наличие статистически достоверных различий по-

казателей между группами с разным уровнем контроля астмы дало основание говорить о возможности прогнозирования контролируемости БА на основании спирографических и КТ-данных.

При проведении множественного пошагового дискриминантного анализа были выявлены наиболее сильно влияющие на разделение пациентов между группами показатели: v – коэффициент вариации денситометрических данных, полученных в инспираторную фазу дыхания; РСЗ – разница денситометрических показателей в средних зонах обоих лёгких в инспираторную и экспираторную фазы дыхания; ОФV₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду (в % от должной величины); ΔОФV_{1х} – степень падения ОФV₁ в ответ на пробу с ИГХВ.

Отдельно следует отметить показатели холодовой гиперреактивности дыхательных путей по данным пробы с ИГХВ. Несмотря на то, что получить статистически достоверные различия между ретроспективно разделёнными группами по этому показателю не удалось, включение данного параметра в дискриминантное уравнение оказалось значимым и позволило увеличить вероятность определения контролируемости БА через 1 год после исследования. Это может свидетельствовать о том, что холодовая гиперреактивность дыхательных путей, являющаяся частным случаем бронхиальной гиперреактивности, наряду с неравномерностью регионарной вентиляционной функции легких и показателями брон-

хиальной проходимости, является важным фактором при предсказании контролируемости БА в процессе терапии.

На основании полученных данных было построено дискриминантное уравнение вида:

$$d = 1287 \times v + 213 \times PC3 + OFB1 + 1,25 \times \Delta OFB_{ix}$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 139,2. При значении $d < 139,2$ с вероятностью 83,4% можно прогнозировать неконтролируемое течение БА через 1 год после проведения исследования.

Ранее [2] при детальном исследовании регионарной вентиляционной функции легких нами отмечены статистически достоверные изменения КТ-показателей у больных БА в сравнении с показателями здоровых лиц. Данные изменения характеризуют снижение эффективности дыхания и заключаются в уменьшении воздушности исследуемых зон на вдохе, увеличении воздухонаполненности на выдохе, уменьшении процентного показателя разницы между результатами, полученными на вдохе и выдохе. Определяется тесная корреляция между выраженностью спирографических изменений, тяжестью болезни и изменениями при КТ-исследовании с инспираторно-эксираторным тестом.

Таким образом, использование в качестве независимых предикторов отмеченных нами выше денситометрических параметров, а также OFB_1 и его реакции на холодовую бронхпровокацию, способно с достаточно высокой для практических целей точностью обеспечить прогноз контроля болезни в течение года. Это позволяет уже при первичном обращении пациента корректировать базисную терапию с учётом вероятности контролируемости БА в отдалённый период времени и является важным фактором достижения контроля над течением заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
2. Гребенник А.Г. Исследование регионарной вентиляционной функции лёгких у больных бронхиальной астмой с помощью компьютерной томографии с инспираторно-эксираторным тестом // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.38. С.29–32.
3. Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью в контрастные сезоны

года / Колосов В.П. [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.25–27.

4. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Новые технологии и прогресс лучевой диагностики диффузных заболеваний легких // Пульмонология. 2005. №6. С.61–69.

5. Леншин А.В. Разработка и клиническое применение методов рентгенофункционального исследования легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.16. С.6–11.

6. Ненашева Н.М. Возможности достижения стабильного контроля бронхиальной астмы с учетом вариабельности заболевания // Пульмонология. 2011. №3. С.119–122.

7. Перельман Н.Л. Сезонные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.31. С.29–32.

8. Structure and function of small airways in smokers: relationship between air trapping at CT and airway inflammation / Berger P. [et al.] // Radiology. 2003. Vol.228. P.85–89.

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2009). URL: <http://www.ginasthma.com>.

10. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma / Gono H. [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. Vol.22. P.965–971.

11. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function / de Jong P.A. [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.140–152.

12. Heterogeneity of narrowing in normal and asthmatic airways measured by HRCT / King G.G. [et al.] // Eur. Respir. J. 2004. Vol.24. P.211–218.

13. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity / Little S.A. [et al.] // Thorax. 2002. Vol.57. P.247–253.

14. Asthma and associated conditions: high-resolution CT and pathologic findings / Silva C.I. [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2004. Vol.183. P.817–824.

15. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients / Sullivan S.D. [et al.] // Allergy. 2007. Vol.62. P.655–660.

16. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test / Zaporozhan J. [et al.] // Chest. 2005. Vol.128, №5. P.3212–3220.

Поступила 04.08.2011

Антон Григорьевич Гребенник, аспирант,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Anton G. Grebennik,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000;
E-mail: cfd@amur.ru