

ходит включение резервных механизмов энергообеспечения за счет повышения роли жиров и кетонов как источников ресинтеза АТФ.

- Сахарный диабет с ДКА сопровождается повышенной минутной вентиляцией и гипервоздушностью легких, что отражает респираторную компенсацию метаболического кетоацидоза.
- У пациентов с ВВСД1 отмечается расстройство "мембранного" компонента диффузионной способности легких при сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.Н., Бобринская И.Г., Спиридонова Е.А. О механизмах острой дыхательной недостаточности у больных

с гипергликемическими комами. Анестезиол. и реаниматол. 1997; 2: 16–18.

- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина; 2000.
- Демидова И.Ю. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома. Рус. мед. журн. 1998; 12: 780–784.
- Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: Пер. с англ. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН; 2000.
- Alberti K.J.M.M., ed. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. West Sussex: J.Wiley and Sons Ltd; 1997.
- Hoffman W.N., Locksmith J.P., Burton E.M. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. J. Diabet. Complicat. 1998; 12 (6): 314–320.
- Laron-Kenet T., Shamis I., Weitzman S. Mortality of patients with childhood onset (0–17 years) type I diabetes in Israel: a population-based study. Diabetologia 2001; 44 (suppl.3): 81–86.
- Siggaard-Andersen O., Gothgen I.H., Fogh-Andersen N. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. Crit. Care Med. 1995; 23: 1284–1293.

Поступила 06.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.131-008.331-07:615.234.015

*Я.Н.Шойхет, А.А.Лагутин, Т.В.Беднаржевская, Р.И.Райкин*

### КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА НА ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Алтайский краевой пульмонологический центр, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра теоретической физики физико-технического факультета Алтайского государственного университета

AN EFFECT OF IPRATROPIUM BROMIDE TO THE PULMONARY ARTERY PRESSURE

*Ya.N.Shoikhet, A.A.Lagutin, T.V.Bednarzhevskaya, R.I.Raykin*

#### Summary

An investigation of pulmonary artery pressure was performed in 70 chronic obstructive bronchitis patients based on echodopplercardiography and lung function testing results. Against the background of the acute test with 40 mcg of ipratropium bromide the pulmonary artery pressure decreased by 3.8 mm Hg in average. When the data obtained analyzed with mathematic statistic methods the correlation was revealed between the decreasing the pulmonary artery pressure and lung function parameters. The pulmonary artery pressure was not decreased under  $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$  condition. Thus, the effect of ipratropium bromide to the pulmonary haemodynamics is limited by certain parameters of the lung function.

#### Резюме

Проведено исследование давления в легочной артерии по данным эходопплерокардиографии и показателей функции внешнего дыхания у 70 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Под воздействием 40 мкг ипратропиума бромидом в "остром опыте" давление в легочной артерии снижалось в среднем на 3,8 мм рт.ст. Анализ полученных данных методами математической статистики выявлена зависимость между снижением давления в легочной артерии и показателями функции внешнего дыхания. Отмечено, что при  $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$  снижения давления в легочной артерии не происходит; таким образом, влияние ипратропиума бромидом на легочную гемодинамику ограничено определенными параметрами функции внешнего дыхания.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) как составляющий хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) имеет широкое распространение во всем мире [9]. В последние годы наблюдается на-

растание частоты клинически тяжелых форм ХОБ с развитием легочно-сердечной недостаточности, что ведет к инвалидизации пациентов и преждевременной смертности [2]. По данным аутопсийных исследо-

ваний до 85% больных ХОБЛ умирают от декомпенсированной сердечной недостаточности вследствие хронического легочного сердца [4]. Ведущим патогенетическим звеном нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения являются обструктивные изменения вентиляции [8]. По данным литературы [6], между показателями легочной гемодинамики и функции внешнего дыхания (ФВД) отсутствует статистически значимая прямая корреляционная зависимость. Степень тяжести обструкции, согласно исследованиям В.А.Соболева [7], также не определяет выраженности отдельных интракардиальных изменений. Имеется достаточное количество работ, изучающих влияние сердечно-сосудистых препаратов как на легочную гемодинамику, так и на ФВД [1,5]. В доступной нам литературе не найдено исследований, позволяющих оценить выраженность воздействия М-холинолитика ипратропиума бромида (атровента) на легочную гипертензию и определить прогностически значимые показатели ФВД, которые могут быть использованы в качестве критерия для подтверждения адекватности терапии.

В основу работы положены данные обследования 70 пациентов с ХОБ различной степени тяжести. Среди больных было 64 (91,4%) мужчины и 6 (8,6%) женщин, средний возраст пациентов — 54 года. 1-ю группу составили 26 больных с ХОБ тяжелой степени тяжести, 2-ю — 21 пациент с ХОБ средней степени тяжести и 3-ю — 23 больных с ХОБ легкой степени тяжести. В качестве контроля обследована группа здоровых в возрасте от 18 до 56 лет.

Для определения легочной гипертензии проводилась доплероэхокардиография — неинвазивный метод диагностики, коррелирующий с результатами катетеризации легочной артерии и правых отделов сердца [3]. Использовался прибор "Aloka" с электронным дуплексным датчиком частотой ультразвука 2,5 мГц и углом сканирования в секторе 90° в положении больного лежа на спине. Среднее давление в легочной артерии (ДЛА) рассчитывали по формуле, предложенной G. Maham [9]. Исследование ФВД проводили на аппарате "Masterlab" фирмы "Erich Jaeger". Использовались значения основных показателей ФВД, скорректированные по отношению к условиям ВTPS, выраженные как процентное отношение абсолютных цифр (показатели:  $(RV*100)/FRC$  в % — доля остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких и  $RV\%TLC$  — доля остаточного объема в общей емкости легких), так и в процентах от должной величины для каждого конкретного больного.

Каждому пациенту, в том числе и в группе здоровых, после измерения ДЛА ингалировали 2 дозы (40 мкг) атровента, повторное измерение проводили через 40 мин, вычисляли разницу давления в легочной артерии —  $\Delta$ ДЛА.

Полученные результаты обрабатывали статистически с оценкой достоверности различий с помощью *t*-критерия Стьюдента (для зависимых и незави-

симых выборок) и определением корреляционных связей.

Среднее значение ДЛА ( $\bar{X} \pm m$ ) у 21 человека группы контроля составляло  $10,1 \pm 0,6$  мм рт.ст. Показатель варьировал от 7,6 до 17,8 мм рт.ст. Выборочному среднему соответствовали значения ДЛА у 7 (33,3%) пациентов; у 4 (19,1%) человек ДЛА было большим, у 10 (47,6%) — меньшим. Величина  $\Delta$ ДЛА в контрольной группе составляла  $0,6 \pm 0,3$  мм рт.ст., т.е. снижения ДЛА под действием атровента не происходило. Повышение  $\Delta$ ДЛА от 0,3 мм рт.ст. и выше наблюдалось у 9 (42,9%) человек, снижение от 0,3 мм рт.ст. и ниже отмечалось у 4 (19,1%), у остальных 8 (38%) обследованных ДЛА оставалось неизменным.

Среди 26 пациентов с ХОБ тяжелой степени (1-я группа) ДЛА варьировало от 9,2 до 39,6 мм рт.ст. У 2 (7,7%) больных ДЛА до пробы было в пределах или ниже нормы, у остальных 92,3% превышало  $11,3 \pm 0,7$  мм рт.ст. У большинства пациентов (22, или 84,6%) исходный уровень ДЛА оказался больше максимального значения контрольной группы (17,8 мм рт.ст.). Изменения ДЛА после ингаляции атровента варьировали от  $-13,4$  до  $+1,4$  мм рт.ст. У 3 (11,5%) больных реакция отсутствовала, в том числе у одного пациента с исходно низким ДЛА (9,2 мм рт.ст.). Парадоксальная реакция (увеличение ДЛА) была зафиксирована также у 3 (11,5%) больных. Всего в группе с ХОБ тяжелой степени снижения ДЛА не было у 6 (23,1%) человек. У остальных 20 (76,9%) пациентов отмечено снижение ДЛА на 0,5 мм рт.ст. и более.

Среди больных с ХОБ средней степени тяжести (2-я группа) изменения ДЛА варьировали от 10,7 до 39,5 мм рт.ст. ДЛА ниже максимального значения у группы здоровых пациентов было у 4 (19,1%) больных, в том числе нормальные показатели — у 3 (14,3%) человек. Показатели  $\Delta$ ДЛА варьировали от  $-15,3$  до  $+3,9$  мм рт.ст. Снижение ДЛА на 0,5 мм рт.ст. и более было отмечено у 15 (71,4%) пациентов, у одного ДЛА уменьшилось на 0,2 мм рт.ст. Таким образом, 76,2% пациентов с ХОБ средней степени тяжести реагировали на ингаляцию атровента снижением ДЛА. В то же время у 5 (23,8%) больных при повторном измерении ДЛА было выше исходного.

Среди наблюдавшихся 23 больных с ХОБ легкой степени тяжести (3-я группа) ДЛА варьировало от 10,5 до 44,9 мм рт.ст. Выборочному среднему соответствовало ДЛА 1 (4,4%) пациента, интервал ниже максимума контрольной группы (17,8 мм рт.ст.) — у 3 (13%) пациентов. Атровент у всех больных ХОБ легкой степени тяжести снижал ДЛА: от  $-0,4$  до  $-14,1$  мм рт.ст. При этом у большинства пациентов (22, или 95,7%) было отмечено снижение ДЛА более чем на 0,5 мм рт.ст.

На основании приведенных данных, можно утверждать, что ДЛА не зависит от степени тяжести ХОБ. Отметим также, что атровент снижал ДЛА у всех больных в группе ХОБ легкой степени.

Таблица 1

Абсолютные значения и динамика изменений у больных ХОБ после ингаляции атривента (в мм рт.ст.)

Показатель	Контрольная группа		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	$\bar{x} \pm m$		$\bar{x} \pm m$	$p$	$\bar{x} \pm m$	$p$	$\bar{x} \pm m$	$p$
ДЛА до пробы	10,1±0,6		25,6±1,5	<0,01	24,3±1,7	<0,01	23,3±1,4	<0,01
ДЛА после пробы	10,7±0,6		22,5±1,7	<0,01	21,5±1,9	<0,01	17,8±1,2	<0,01
ΔДЛА	+0,6±0,3		-3,1±0,8	<0,01	-2,8±1,1	<0,01	-5,5±0,9	<0,01
$p_1$	>0,05		<0,05		<0,05		<0,001	

Примечание. (+) — увеличение ДЛА, (-) — уменьшение ДЛА,  $p$  — достоверность различия показателей у больных и контрольной группы,  $p_1$  — достоверность изменений ДЛА под влиянием пробы с атривентом.

Средние значения ДЛА и ΔДЛА в обследованных группах приведены в табл.1.

Показатели ДЛА во всех группах достоверно превышали значения контроля как до пробы, так и после пробы. Атривент достоверно снижал ДЛА при ХОБ любой степени тяжести, в контрольной группе изменения ДЛА статистически недостоверны. В среднем по трем группам больных ХОБ снижение ДЛА составило  $3,8 \pm 0,5$  мм рт.ст.

В зависимости от исходного уровня ДЛА было выделено 4 подгруппы: первая (I) — ДЛА до 20 мм рт.ст., вторая (II) — от 20 до 25 мм рт.ст., третья (III) — от 25 до 30 мм рт.ст., четвертая (IV) — больше 30 мм рт.ст. Статистические показатели приведены в табл.2.

Подгруппы по исходному ДЛА достоверно отличались друг от друга ( $p < 0,001$ ). После пробы с атривентом II (20 < ДЛА < 25) и III (25 < ДЛА < 30) подгруппы не имели статистически достоверных различий по ДЛА. Снижение ДЛА под влиянием атривента было достоверным во всех подгруппах.

Полученные данные свидетельствуют о различной степени влияния атривента на давление в легочной артерии при ДЛА < 25 мм рт.ст. и ДЛА > 25 мм рт.ст. (в подгруппах III и IV снижение ДЛА оказалось в среднем более выраженным).

Целью дальнейшего исследования было выявление зависимости между показателями ФВД и ΔДЛА. Корреляционный анализ показал отсутствие значительных (с возможностью построения надежной регрессионной модели) корреляционных зависимостей. Методами многокомпонентного анализа [10] подобных зависимостей между ΔДЛА и линейными комбинациями различных показателей ФВД также не было выявлено. Тем не менее установлена статистически значимая (уровень значимости 0,002) корреляционная связь между ΔДЛА и долей остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких:  $(RV*100)/FRC$ . Выборочные коэффициенты корреляции Пирсона  $r$  между ΔДЛА и параметрами ФВД для всей группы больных ХОБ представлены в табл.3.

На рис.1 приведена гистограмма распределения всей обследованной группы по ΔДЛА (промежуток от -17 до +5 мм рт.ст., в котором заключены все значения ΔДЛА, разбит на интервалы шириной 2 мм рт.ст.; затем для каждого интервала подсчитано количество попавших в него значений ΔДЛА пациентов из обследованной группы). Следует отметить значительную асимметрию распределения за счет выраженной подгруппы из 9 больных (12,9% от общего количества), для которых снижение ДЛА составило более 11 мм рт.ст. Проверка амбулаторных карт этих пациентов показала, что 7 (77,8%) из них были обследованы во время окончания стационарного лечения или сразу после выписки.

На рис.2 изображена зависимость ΔДЛА от  $(RV*100)/FRC$ , где хорошо видна область выраженной корреляционной зависимости при  $(RV*100)/FRC > 83\%$  (в этой области формально построена пунктирная регрессионная прямая). Заметим, что исключение данных двух пациентов со значениями  $(RV*100)/FRC < 65\%$  (так как норма  $-64,0 \pm 1,0\%$ ), а также 7 пациентов, обследованных во время окончания стационарного лечения и сразу после выписки

Таблица 2

Показатели ДЛА и ΔДЛА в зависимости от исходного уровня ДЛА (в мм рт.ст.)

Показатель	Подгруппа			
	I	II	III	IV
ДЛА до пробы	16,1±0,8	22,0±0,4	27,3±0,3	33,9±1,1
ДЛА после пробы	13,2±0,9	19,2±1,1	21,5±1,4	30,5±1,4
ΔДЛА	-2,9±0,6	-2,8±1,0	-5,8±1,3	-3,6±1,2
$p$	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05

Примечание.  $p$  — достоверность изменений ДЛА под влиянием пробы с атривентом.

Таблица 3

Корреляция между параметрами ФВД и ДДЛА у больных ХОБ (в порядке увеличения модуля коэффициента корреляции)

Показатели ФВД	R для всей группы
FEV <sub>1</sub> %1	-0,09
R <sub>tot</sub>	0,1
PEF <sub>25</sub>	-0,13
TLC	0,13
ERV	-0,19
MMEF	-0,2
PEF	-0,2
PEF <sub>50</sub>	-0,2
RV	0,22
FEV <sub>1</sub>	-0,25
VC <sub>in</sub>	-0,26
FVC	-0,26
PEF <sub>75</sub>	-0,27
RV%TLC	0,27
(RV*100)/FRC	0,37

(заштрихованные области на рис.2), приводит к существенному росту модуля выборочного коэффициента корреляции ( $r=-0,53$ ). Так же важно отметить, что при  $(RV*100)/FRC > 90\%$  все значения ДДЛА пациентов из обследованной группы оказались неотрицательными (отсутствовало снижение ДЛА).

Таким образом, представляется перспективной дальнейшая работа по поиску комбинации различных параметров ФВД, которая может быть использо-

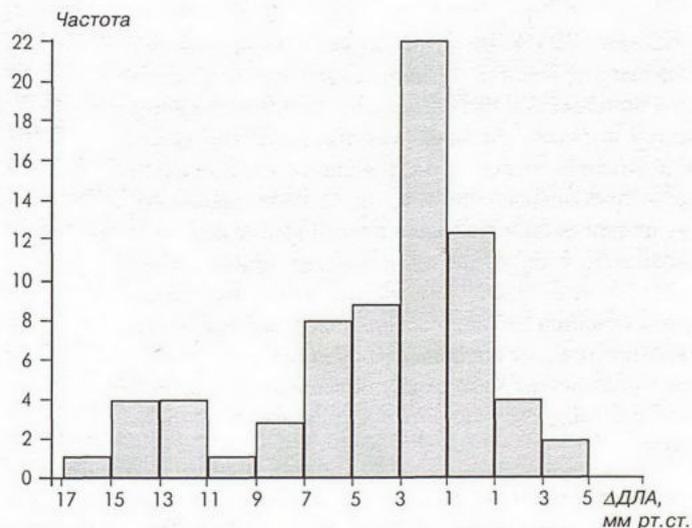
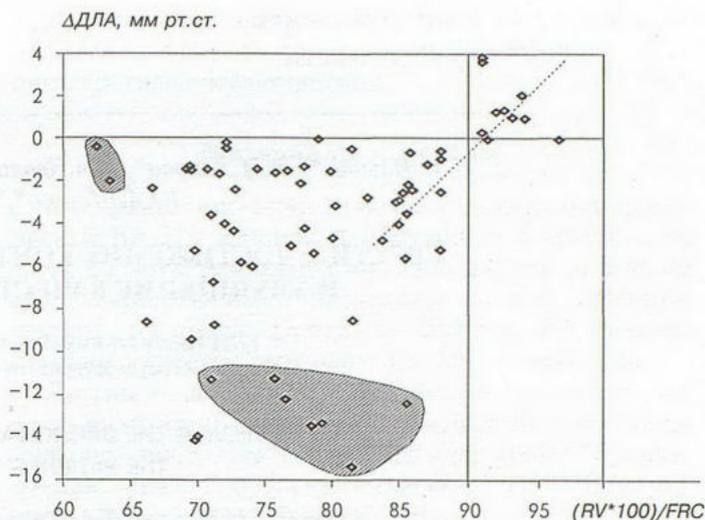


Рис.1. Гистограмма распределения 70 пациентов по ДДЛА.

Рис.2. Зависимость ДДЛА от  $(RV*100)/FRC$ .

Пояснение см. текст.

вана в качестве критерия выбора адекватной терапии синдрома легочной гипертензии.

## Выводы

1. "В остром опыте" ипратропиум бромид эффективно снижает ДЛА по данным ЭхоКГ у больных ХОБ.
2. Между показателями ФВД и ДДЛА существует статистически значимая корреляционная связь.
3. При  $(RV*100)/FRC > 90\%$  атронт не влияет на легочную гемодинамику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Н.В. Применение норваска для коррекции системной и легочной артериальной гипертензии при хроническом обструктивном синдроме. Пульмонология. 1997; 4: 24-26.
2. Жданов В.Ф., Александров А.П. и др. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца. Современные проблемы изучения клинической и практической пульмонологии. Л.; 1992. 63-73.
3. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
4. Замотаев И.П. Легочно-сердечная недостаточность. М.; 1978.
5. Кахновский И.М., Сивков С.И., Маркова З.С., Иванова И.В., Сивков А.С. Возможности лечения изоптином легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом. Клин. мед. 1997; 12: 48-51.
6. Кривенко Л.Е., Гельцер Б.И. Адаптивные реакции кардиореспираторной системы при хроническом бронхите и его преморбидных формах. Тер. архив. 1998; 3: 32-36.
7. Соболев В.А. Интракардиальные взаимоотношения как отражение ремоделирования сердца при заболеваниях легких с обструктивным типом нарушения вентиляции. Клин. мед. 2001; 7: 43-46.
8. Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998.
9. Уэйр Е.К., Ривс Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов. М.: Медицина; 1995.
10. Esbensen K.H. Multivariate Data Analysis — In Practice 4-th Ed., CAMO, 2000.

Поступила 08.07.02