

УДК 612.233-008.6

## МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Карзилов А.И., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Месько П.Е., Калинина О.В., Якис О.В.**

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Томск, e-mail: karzilov@mail.ru*

Проведено исследование здоровых людей ( $n = 15$ ), больных бронхиальной астмой ( $n = 30$ ), ХОБЛ ( $n = 16$ ), внебольничной пневмонией ( $n = 17$ ), – всего 78 чел. (40 мужчин, 38 женщин, 15–64 лет). Регистрировали пневмотахограмму спокойного дыхания с прерыванием в течение 0,5 с воздушного потока на вдохе и выдохе. Были рассчитаны пошаговым методом регрессионные модели показателей  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$ , включающие предикторы: пол (П), возраст (В), рост (Р), параметры пневмотахограммы ( $Sp_i, Ap_i, Ae$ ):  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\% = 5,604 \cdot П - 0,438 \cdot В + 0,462 \cdot Р - 355,249 \cdot Sp_i + 0,056 \cdot Ap_i + 1,671 \cdot Ae$  (1);  $ОФВ_1\% = 0,606 \cdot Р - 665,346 \cdot Sp_i$  (2). Параметры моделей:  $p = 0,000$  (1, 2), скорректированный  $R^2 - 97,4\%$  (1) и  $93,5\%$  (2). Рассчитывались чувствительность (Se), специфичность (Sp) и другие параметры. Точки разделения выбирались при минимальном значении  $dS = |Se - Sp|$  и соответствовали прогнозируемым  $72\%$   $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  ( $Se - 80,6\%$ ,  $Sp - 78,6\%$ ) и  $89\%$   $ОФВ_1\%$  ( $Se - 78,8\%$ ,  $Sp - 73,3\%$ ).

**Ключевые слова:** математическая модель, бронхиальная проходимость, пневмотахограмма, паттерны дыхания, форсированный выдох, бронхиальная астма, ХОБЛ

## MATHEMATICAL MODELS OF BRONCHIAL PERMEABILITY IN CLINICAL PRACTICE

**Karzilov A.I., Tetenev F.F., Bodrova T.N., Mesko P.E., Kalinina O.V., Yakis O.V.**

*Siberian state medical university, Tomsk, e-mail: karzilov@mail.ru*

Health subjects ( $n = 15$ ), patients with bronchial asthma ( $n = 30$ ), COPD ( $n = 16$ ), community-acquired pneumonia ( $n = 17$ ) have been inspected, – in total was 78 person (40 men, 38 women, 15–64 years). Recorded a pneumotachogram of quiet breathing with discontinuing during 0,5 s an airflow in inspiration and in expiration. Have been calculated regression models of  $FEV_1/FVC\%$  and  $FEV_1\%$  indexes by stepwise method, including predictors: Sex (S), Age (A), Height (H), pneumotachogram parameters ( $Sp_i, Ap_i, Ae$ ):  $FEV_1/FVC\% = 5,604 \cdot S - 0,438 \cdot A + 0,462 \cdot H - 355,249 \cdot Sp_i + 0,056 \cdot Ap_i + 1,671 \cdot Ae$  (1);  $FEV_1\% = 0,606 \cdot H - 665,346 \cdot Sp_i$  (2). Parameters of models:  $p = 0,000$  (1, 2), adjusted  $R^2 - 97,4\%$  (1) and  $93,5\%$  (2). Have been calculated sensitivity (Se), specificity (Sp) and other parameters. Cut of points were chosen at a minimum value  $dS = |Se - Sp|$  and there matched prognosticated  $72\%$  of  $FEV_1/FVC\%$  ( $Se - 80,6\%$ ,  $Sp - 78,6\%$ ) and  $89\%$  of  $FEV_1\%$  ( $Se - 78,8\%$ ,  $Sp - 73,3\%$ ).

**Keywords:** mathematical model, bronchial permeability, pneumotachogram, breathing patterns, forced expiration, bronchial asthma, COPD

Бронхиальная проходимость является ведущим фактором, определяющим вентиляционные возможности аппарата внешнего дыхания и жизнедеятельность человека в норме, при бронхообструктивных нарушениях [3, 7, 10, 12, 13] и относится к параметрам гомеостатической регуляции в аппарате внешнего дыхания [5].

Референтным методом диагностики НБП у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, согласно международным рекомендациям Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, редакция 2011) [12], Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, редакция 2011) [13] и российским клиническим рекомендациям по пульмонологии, 2007 [8], являются параметры форсированного выдоха за первую секунду –  $ОФВ_1$ , соотношенного в процентах с должной величиной –  $ОФВ_1\%$  и процентного отношения к форсированной жизненной емкости легких –  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$ .

Результаты пробы с форсированным выдохом зависят не только от состояния механических свойств бронхолегочной системы, но и целого ряда внелегочных факторов: ригидность грудной клетки; регуляция тонуса и сокращения дыхательной мускулатуры; состояние дыхательного центра; утомление, желание и способность больного выполнить дыхательный маневр и др. [3, 7, 10].

В условиях скрининга респираторной функции показатели форсированного выдоха являются не референтным методом, а способом прогнозирования НБП с низким процентом верификации НБП – так, при найденном снижении  $ОФВ_1\%$  у работающих людей на промышленном предприятии диагноз был верифицирован у  $22,7\%$  мужчин и  $8,9\%$  женщин, сниженной пиковой скорости выдоха – у  $18\%$  мужчин и  $7,4\%$  женщин [2].

Поэтому необходимо проводить поиск и изучение простых, необременительных способов прогнозирования НБП, которые в последующем могут стать объектом вне-

дрения инновационных технологий. Таким методом может быть пневмотахограмма спонтанного дыхания с прерыванием воздушного потока. Показано, что у здоровых лиц и больных с бронхообструктивным синдромом наблюдаются различные значимые корреляционные связи между паттернами спокойного дыхания [4], на пневмотахограмме спокойного дыхания после фазы прерывания воздушного потока регистрируется «дельта-пик», выраженность которого коррелирует со степенью бронхиальной обструкции [14].

**Цель исследования:** изучить регрессионные модели, отражающие зависимость показателей бронхиальной проходимости  $ОФВ_1\%$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  от параметров паттернов спокойного дыхания вдоха и выдоха при прерывании воздушного потока, антропометрических данных и оценить их диагностические возможности в прогнозировании нарушения бронхиальной проходимости.

**Материал и методы исследования**

Исследование было проведено на смешанной группе лиц, включающей здоровых некурящих людей ( $n = 15$ ), больных бронхиальной астмой (БА) ( $n = 30$ ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ( $n = 16$ ) и внебольничной пневмонией (ВП) ( $n = 17$ ), – всего 78 человек, из них мужчин – 40, женщин – 38, возраст 15–64 года.

В группе были представлены возможные варианты вентиляции легких: норма (здоровые лица), рестриктивная патология (больные ВП), бронхообструктивная патология – динамическая бронхообструкция (больные БА), постоянная бронхообструкция (больные ХОБЛ), смешанная (больные с внебольничной пневмонией, имеющие НБП). Такой подход был обусловлен стремлением оценить валидность изучаемого метода прогнозирования НБП, когда в выборке при известных возможных типах вентиляции легких (норма, динамическая и постоянная бронхообструкция, рестриктивные и смешанные нарушения) является неизвестным состояние вентиляции легких у обследуемых лиц.

Референтное исследование бронхиальной проходимости проводилось при помощи пневмотахографа (Медфизприбор, Казань). Определялись ФЖЕЛ, л,  $ОФВ_1$ , л. Рассчитывали отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  в процентах; процентное отношение  $ОФВ_1$  к должной величине –  $ОФВ_1\%$ , рассчитанной по формулам Клемента Р.Ф. и соавт. [7].

Паттерны дыхания регистрировали на оригинальной установке (рис. 1), состоящей из дифференциального датчика давления ПМД-1000 для получения пневмотахограммы; пневмотахографической трубки Вотчала со специально подобранным коэффициентом сопротивления; автоматического прерывателя воздушного потока; малоинерционного, прямопишущего регистратора. Обследуемый субъект подсоединялся к пневмотахографической трубке посредством резинового загубника, прекращение носового дыхания проводилось при помощи носового зажима.

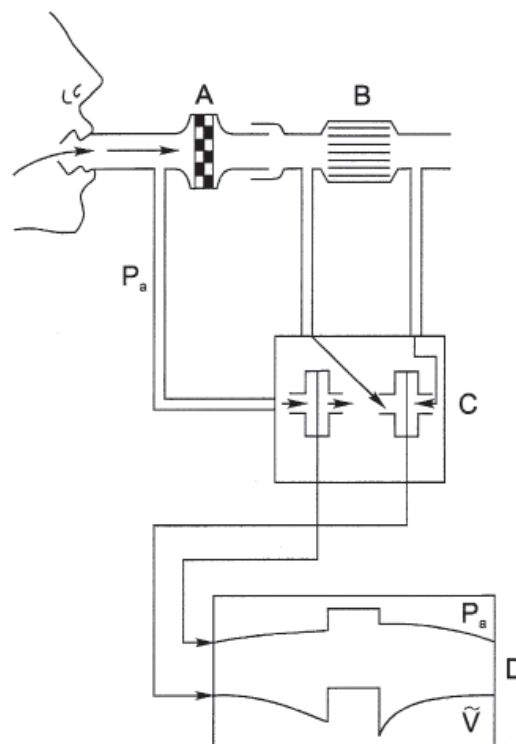


Рис. 1. Схема оригинальной установки проведенного исследования:

- A – автоматический прерыватель воздушного потока;
- B – пневмотахографическая трубка Вотчала;
- C – блок манометров;
- D – многоканальный регистратор;
- $P_a$  – ротовое давление,  $\tilde{V}$  – пневмотахограмма

В условиях относительного покоя исследуемого проводили запись при скорости движения ленты самописца  $100 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$  кривой пневмотахограммы спонтанного дыхания при однократном прерывании воздушного потока на 0,5 с в фазу вдоха и выдоха в 3–4 дыхательных циклах. Исследование продолжалось 2–3 мин и не вызывало каких-либо неприятных ощущений у обследуемых лиц.

Из зарегистрированных циклов выбирали средний и рассчитывали параметры пневмотахограммы в периоды вдоха и выдоха (рис. 2): продолжительность основных пиков в фазу вдоха ( $Li_n$ ) до прерывания воздушного потока  $Li_i$ , после прерывания  $Lm_i$ , с; аналогично в фазу выдоха ( $Lex$ ) –  $Le$  и  $Lme$ , с; дополнительного пика в фазу вдоха  $Lpi$  и выдоха  $Lpe$ , с; амплитуда этих пиков в фазу вдоха:  $Hi$ ,  $Hmi$ ,  $Hpi$  и выдоха:  $He$ ,  $Hme$ ,  $Hpe$ ,  $\text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ ; площадь пиков на вдохе:  $Si = 0,5 \cdot Hi \cdot Li$ ,  $Spi = 0,5 \cdot Hpi \cdot Lpi$  и выдохе:  $Se = 0,5 \cdot He \cdot Le$ ,  $Spe = 0,5 \cdot Hpe \cdot Lpe$ , л; скорость отклонения кривой пневмотахограммы от изолинии на вдохе –  $Ai$  и выдохе –  $Ae$ , скорость приближения к изолинии на вдохе  $Api$ ,  $Ami$  и выдохе  $Ape$ ,  $Ame$ ,  $\text{л} \cdot \text{с}^{-2}$ . При регрессионном анализе также учитывались рост  $P$ , см; вес  $W$ , кг; возраст  $B$ , годы; пол  $\Pi$ , 1 – мужской, 2 – женский.

Математические модели прогнозируемых показателей строились при помощи множественного линейного регрессионного анализа с использованием программного пакета SPSS (Release 14, SPSS Inc., США). Проверку на нормальность распределения значений признака проводили по критерию Колмогорова–Смирнова.

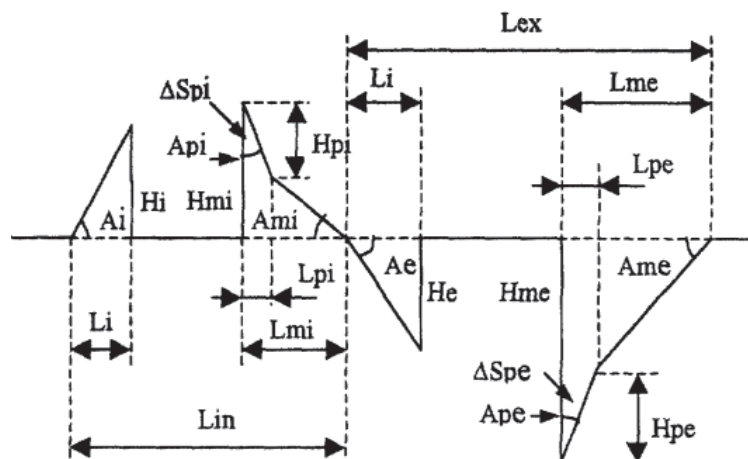


Рис. 2. Анализируемые параметры пневмотахограммы спокойного дыхания во время прерывания воздушного потока в фазу вдоха ( $L_{in}$ ) и выдоха ( $L_{ex}$ ). Объяснение в тексте

Операционные характеристики теста – чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного (Pp) и отрицательного результата (Pn) [11] рассчитывали по точкам разделения теста, поиск которых проводили по методике расчета минимальных абсолютных значений  $dS = |Se - Sp|$ , предложенной [6].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Построение регрессионных моделей зависимых переменных  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$  проводилось пошаговым методом [1]. Распределение фактических значений  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$  соответствовало нормальному закону. В качестве предикторов использовали параметры антропометрии – P, W, B, П и пневмотахограммы – Hpi, Lpi, Hmi, Hi, Lmi, Li, Si, Smi, Spi, Api, Ai, Ami, Hpe, Lpe, Hme, He, Lme, Le, Se, Sme, Spe, Ape, Ae, Ame. Были получены следующие уравнения регрессии:

$$\begin{aligned} ОФВ_1/ФЖЕЛ\% = & 5,604 \cdot П - \\ & - 0,438 \cdot В + 0,462 \cdot P - 355,249 \cdot Spi + \\ & + 0,056 \cdot Api + 1,671 \cdot Ae; \end{aligned} \quad (1)$$

$$ОФВ_1\% = 0,606 \cdot P - 665,346 \cdot Spi. \quad (2)$$

При дисперсионном анализе моделей наблюдался высокий уровень статистической значимости ( $p = 0,000$ ). Процент отражения моделью изменчивости прогнозируемых переменных (скорректированный R-квадрат) составил 97,4% (1) и 93,5% (2). Гистограммы остатков соответствовали нормальному закону распределения. Распределение прогнозируемых значений  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$ ,  $ОФВ_1\%$  соответствовало нормальному закону.

Операционные характеристики теста чувствительность (Se), специфичность

(Sp), прогностичность положительного (Pp) и отрицательного результата (Pn), рассчитанные по методике [6], соответствовали прогнозируемым 72%  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  (Se – 80,6%, Sp – 78,6%, Pp – 76,3%, Pn – 82,5%) и 89%  $ОФВ_1\%$  (Se – 78,8%, Sp – 73,3%, Pp – 68,4%, Pn – 82,5%). Полученные данные свидетельствуют о достаточно хороших диагностических возможностях моделей прогнозирования нарушения бронхиальной проходимости по математическим моделям  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$ .

На данный способ определения нарушения бронхиальной проходимости был получен патент Российской Федерации на изобретение [9].

Преимущества предлагаемого метода: одновременное прогнозирование показателей  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$ ; не требуется сотрудничество с обследуемым при минимальной функциональной нагрузке на него; непродолжительность исследования; может применяться в клинических условиях у больных, страдающих пневмонией, бронхиальной астмой, ХОБЛ, которые не могут выполнить спирометрические диагностические пробы, а также у тяжелобольных, находящихся в клиностагическом положении; возможность продолжительного мониторинга состояния бронхиальной проходимости у больных в отделениях интенсивной терапии. Данная технология в качестве инновационной может быть использована в специализированных респираторах, предназначенных для лиц, находящихся в экстремальных и чрезвычайных ситуациях, связанных с присутствием бронхоконстрикторных веществ в окружающей среде.

Поскольку проведенное исследование не является популяционным (высокий prevalence нарушения бронхиальной проходимости, недостаточное число обследуемых),

необходимо в условиях скрининга респираторной функции изучить диагностическую ценность прогнозирования показателей  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$ ,  $ОФВ_1\%$  по параметрам пневмотахограммы и антропометрии.

### Выводы

1. Регрессионные модели  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  ( $R^2 - 97,4\%$ ) и  $ОФВ_1\%$  ( $R^2 - 93,5\%$ ), построенные по параметрам роста, возраста, пола и показателям пневмотахограммы вдоха и выдоха при прерывании воздушного потока, при высоких уровнях статистической значимости ( $p = 0,000$ ), полноценно отражают изменчивость прогнозируемых переменных.

2. Операционные характеристики свидетельствуют о достаточно хороших диагностических возможностях полученных моделей в прогнозировании нарушения бронхиальной проходимости по параметрам  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  и  $ОФВ_1\%$ .

3. Простота, необременительность, независимость результатов от сотрудничества с обследуемым субъектом позволяют использовать данный инновационный метод диагностики нарушения бронхиальной проходимости в клинической практике у больных, которые не могут выполнить спирометрические пробы, при оценке бронхиальной проходимости в условиях скрининга и мониторинга бронхиальной проходимости.

### Список литературы

1. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых возможностей: пер. с нем. – СПб: ДиаСофтЮП, 2005. – 608 с.
2. Чувствительность и специфичность спирометрических показателей при скрининговом исследовании респираторной функции / Е.А. Вострикова, Л.О. Багрова, А.Г. Осипов и др. // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 45–50.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. – М.: Бином, 1997. – 344 с.
4. Карзилов А.И. Влияние респираторной терапии на регуляцию дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом и здоровых лиц / А.И. Карзилов, Ф.Ф. Тетенев, Т.Н. Бодрова // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 77–82.
5. Карзилов А.И. Биомеханический гомеостазис аппарата внешнего дыхания и механизмы его обеспечения // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 1. – С. 13–38.
6. Карзилов А.И. Регуляторное обеспечение устойчивости биомеханики дыхания при обструктивных заболеваниях легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 2009. – 39 с.
7. Клемент Р.Ф. Физиологические механизмы внешнего дыхания и их нарушения // Болезни органов дыхания: рук-во для врачей. В 4 томах / под ред. Н.Р. Палева. – М.: Медицина, 1989. – Т. 1. – С. 49–70.
8. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 240 с.
9. Патент РФ № 200118413/14, 10.07.2000.

10. Тетенев Ф.Ф. Обструктивная теория нарушения внешнего дыхания. Состояние. Перспективы развития // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – С. 14–26.

11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. – Available from: <http://www.ginasthma.org>.

13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

14. Hage R., Aerts J.G.J.V., Verbraak A.F.M. et al. Detection of flow limitation during tidal breathing by the interrupter technique // Eur. Respir. J. – 1995. – № 8. – P. 1910–1914.

### References

1. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Sankt-Petersburg: DiaSoft, 2005. 608 p.
2. Vostrikova E.A., Bagrova L.O., Osipov A.G. et al. Pulmonology, 2004, no. 4, pp. 45–50.
3. Grippi M.A. Pulmonary Pathophysiology. Moscow: Binom, 1997. 344 p.
4. Karzilov A.I., Tetenev F.F., Bodrova T.N. Pulmonology, 2005, no. 3, pp. 77–82.
5. Karzilov A.I. The respiratory system's biomechanical homeostasis and its maintenance mechanisms in normal conditions and at obstructive pulmonary diseases. Bulletin of Siberian Medicine. 2007, no. 1, pp. 13–38.
6. Karzilov A.I. The adjustment of breath stability at patients with obstructive pulmonary diseases. The dissertation author's abstract for degree of medicine doctor's. Barnaul, 2009, 39 p.
7. Klement R.F. Disease of respiratory organs. Moscow: Medicina, 1989, Vol. 1, pp. 49–70.
8. Clinical recommendations. Pulmonology. Moscow: GEOTAR-Media, 2007, 240 p.
9. Patent. Russia. № 200118413/14, 10.07.2000.
10. Tetenev F.F. Bjuł. sib. mediciny, 2005, no. 4, pp. 14–26.
11. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical Epidemiology. The Essentials. 3rd ed. Moscow: Media Sfera, 1998, 352 p.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2011, Available from: <http://www.ginasthma.org>.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011, Available from: <http://www.goldcopd.org>.
14. Hage R., Aerts J.G.J.V., Verbraak A.F.M. et al. Eur. Respir. J., 1995, no. 8, pp. 1910–1914.

### Рецензенты:

Черногорюк Г.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск;

Букреева Е.Б., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 14.12.2012.