О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, Г. С. Рыбалко

БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКСПИРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Донецкий государственный медицинский университет

В настоящее время наблюдается увеличение распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического бронхита (ХБ) [7, 10, 12], которые входят в число лидирующих заболеваний по количеству дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смертности [6, 11]. Проблема сочетанного развития ИБС и ХБ приобретает актуальность, поскольку такая патология порождает немалые трудности в своевременном установлении диагноза, отсутствуют четкие корреляции между клинической картиной заболеваний и результатами инструментальных исследований [4].

Перспективными считаются неинвазивные методы диагностики, такие как исследование конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВ) [2, 3, 5]. Как известно, патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем сопровождается нарушениями системы легочного сурфактанта, что отражают изменения липидного и белкового состава респираторной влаги [1, 2, 8, 9]. Целью данной работы стала оценка биохимических свойств экспиратов у больных с разными вариантами ХБ на фоне ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 126 больных ХБ с сопутствующей ИБС, среди которых было 73,8 % мужчин и 26,2 % женщин в возрасте 61,3±1,1 года и 58,5±2,1 года соответственно. Длительность ИБС составляла у мужчин 8,6±0,7 года, а у женщин — 8,9±1,4 года, причем в первой группе заболевание развивалось спустя 9,2±0,6 года после начала ХБ, а во второй — через 5,9±0,7 года (p=0,001). По сравнению с мужчинами, в женской группе чаще (p<0,001) диагностирован хронический необструктивный бронхит (ХНБ), соответственно у 23,7 % и 57,6 %, а у мужчин — хронический обструктивный бронхит (ХОБ), соответственно у 76,3 % и 42,4 %.

25,8 % мужчин и 15,2 % женщин перенесли ранее инфаркт миокарда. Стенокардия напряжения 1-го функционального класса установлена у 7,9 % пациентов, 2-го — у 20,6 %, 3-го — у 6,4 %, частота которой не отличалась у представителей разного пола. Сердечная недостаточность 1-й степени констатирована у 50,8 % больных, 2А — у 37,3 %, 2Б — у 11,1 %. Эмфизему легких у мужчин выявляли в 1,7 раза чаще, чем у женщин (соответственно в 77,4 % и 45,5 % наблюдений; p<0,001). Систолическая артериальная гипертензия (>140 мм рт. ст.) обнаружена у 57,1 % больных, а диастолическая (>90 мм рт. ст.) — у 42,9 %. Среднее артериальное давление у больных мужчин составило 122±2,4 ммрт.ст., а у женщин — 121± 3,8 мм рт. ст.

Больным проводили спиро- и пневмотахографию (аппарат "Master-Scope-Jaeger", Германия), электрокардиографию (аппарат "Fukuda Denshi Cardimax-FX326", Япония), эхокардиографию (аппарат "SSA-270A-Toshiba", Япония). С помощью компьютерного тензиореометра "ADSA-Toronto" (Канада) оценивали поверхностное натяжение, фазовый угол тензиограмм, модуль вязкоэластичности и время релаксации КВВ. В экспиратах и сыворотке крови определяли уровни холестерина, фосфолипидов, аммиака, мочевины и мочевой кислоты (анализатор "Cone-Progress Plus", Финляндия) с подсчетом их легочного клиренса. КВВ собирали в утренние часы с помощью стеклянных приемников, погруженных в тающий лед. Использованные устройства имели резервуары для сбора слюны. После полоскания рта водой больные в положении сидя спокойно дышали через рот в течение 20 минут. Для исключения носового дыхания использовали специальные зажимы для носа.

В качестве контроля КВВ исследован у 40 здоровых людей в возрасте от 23 до 52 лет (в среднем 31,1±0,8 года), среди которых было 9 мужчин и 31 женщина, практически не отличающиеся между собой по возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ "Microsoft Excel", "Stadia.6.1/prof" и "Statistica"). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента (S), Фишера (F), Вилкоксона, Рао, Крускала-Уоллиса, Хи-квадрат (методом кросстабуляции) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

У здоровых людей уровень холестерина в КВВ обратно коррелировал с показателями мочевины в данной биологической жидкости (p=0,001). Следует подчеркнуть, что на содержание холестерина оказывали свое влияние пол людей (p=0,011), их возраст (p=0,016) и табакокурение (p=0,026), а мочевины — только последний фактор (p=0,025). Кроме того, от пола зависела концентрация в респираторной влаге и мочевой кислоты (p=0,027). Параметры холестерина коррелировали с респираторным влаговыделением (РВВ) и содержанием нитритов (метаболитов оксида азота) в экспиратах (соответственно p=0,002 и p=0,004). На биохимические свойства КВВ влиял возраст обследованных (p<0,001), хотя корреляционных связей с уровнями в экспиратах холестерина, фосфолипидов, аммиака, мочевины и мочевой кислоты не установлено.

При ХБ на фоне ИБС корреляционные связи отдельных биохимических показателей с мочевиной в КВВ отсутствовали, но появились взаимозависимости в экспиратах холестерина с фосфолипидами (p=0,014), аммиаком (p<0,001) и мочевой кислотой (p=0,002), аммиака с фосфолипидами (p=0,006), мочевой кислоты с фосфолипидами (p=0,002) и аммиаком (p<0,001). Установлено влияние на биохимические свойства КВВ РВВ (p<0,001) и объемного РВВ (ОРВВ), пересчитанного на минутный объем дыхания (p<0,001). С РВВ и ОРВВ обнаружена корреляционная связь (p<0,001) в экспиратах холестерина, фосфолипидов, аммиака и мочевой кислоты, но не мочевины (соответственно p=0,918 и p=0,756).

На биохимическое состояние КВВ и легочный клиренс этих веществ оказывал влияние вариант ХБ (соответственно p=0,042 и p=0,010). От характера заболевания зависели показатели фосфолипидов и аммиака в экспиратах (p=0,031 и p=0,002), а также клиренс холестерина (p=0,006), фосфолипидов (p=0,002), аммиака (p=0,001)

© Синяченко О. В., Игнатенко Г. А., Рыбалко Г. С., 2003

Таблица 1

Показатели легочного клиренса биохимических параметров КВВ у больных ХБ на фоне ИБС и у здоровых людей (M±m, мл/ч)

Показатели	Группы обследованных		Статистические различия			
	Здоровые	Больные	S	p S	F	p F
Холестерин	0,66±0,048	1,22±0,346	1,60	0,108	19,8	<0,001
Фосфолипиды	0,09±0,018	0,25±0,031	4,36	<0,001	1,16	0,290
Аммиак	1,56±0,111	3,20±0,125	9,82	<0,001	0,49	0,016
Мочевина	1,48±0,084	2,92±0,409	3,45	0,001	9,98	<0,001
Мочевая кислота	0,17±0,009	0,18±0,039	0,22	0,818	8,03	<0,001

Таблица 2

Биохимические показатели КВВ и их легочный клиренсу больных с разными вариантами ХБ (M±m)

Показатели	Вариант ХБ		Статистические различия			
	ХНБ	ХОБ	S	p S	F	p F
Холестерин, мкМ/л	353±16,5	316±9,5	1,95	0,052	1,36	0,171
Холестерин, мл/ч	0,88±0,102	0,56±0,048	2,88	0,005	2,08	0,013
Фосфолипиды, мкМ/л	48,5±1,19	45,0±0,86	2,39	0,018	0,88	0,370
Фосфолипиды, мл/ч	0,15±0,054	0,07±0,005	1,54	0,124	56,1	<0,001
Аммиак, мМ/л	2,7±0,11	2,2±0,09	4,06	<0,001	0,72	0,185
Аммиак, мл/ч	2,14±0,212	1,30±0,114	3,50	0,001	1,58	0,083
Мочевина, мМ/л	1,0±0,03	1,0±0,02	0,49	0,635	0,90	0,411
Мочевина, мл/ч	1,72±0,169	1,38±0,095	1,76	0,078	1,28	0,236
Мочевая кислота, мкМ/л	6,7±0,12	6,9±0,09	1,53	0,126	0,70	0,190
Мочевая кислота, мл/ч	0,22±0,014	0,15±0,010	3,91	<0,001	0,77	0,264

и мочевой кислоты (p<0,001). Как видно из табл. 1, легочный клиренс фосфолипидов у больных ХБ с ИБС был в 2,8 раза ниже, чем у здоровых людей, аммиака — в 2,1 раза, мочевины — вдвое. ХОБ отличался от ХНБ более низкими (на 7,2 %) показателями в КВВ фосфолипидов, на 18,5 % — аммиака, на 36,4 % — клиренса холестерина, на 39,2 % — клиренса аммиака, на 31,8 % — клиренса мочевой кислоты. Эти данные представлены в табл. 2.

Как известно, холестерин среди нейтральных липидов является наиболее значительным компонентом легочного сурфактанта. В составе фосфолипидов легочного сурфактанта сравнительно много фосфатидилглицерола (3—12 %), а среди фосфатидилхолина преобладает дипальмитоильная молекулярная форма (54—87 %) [13—15]. На основании полученных нами данных можно считать, что при ХБ на фоне ИБС происходят изменения в сурфактантной системе легких.

При ХОБ на легочный клиренс органических веществ оказывали воздействие возраст пациентов (p=0,040) и степень нарушений функции внешнего дыхания (p=0,004). Подчеркнем, что от пола больных, длительности ХБ и ИБС, функционального класса стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, степени сердечной недостаточности, наличия эмфиземы легких, уровней артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления выделение холестерина, фосфолипидов, аммиака, мочевины и мочевой кислоты у больных обеих групп не зависело.

На биохимическое состояние КВВ влияли наличие блокады левой ножки пучка Гиса (p=0,043), изменений трикуспидального клапана (p=0,048), гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка (соответственно p=0,021 и p=0,015), а также дилатация полости правого желудочка (p=0,007). Нужно отметить, что от блокады левой ножки пучка Гиса зависел уровень в экспиратах аммиака (p=0,014), от гипертрофии миокарда левого и дилатации правого желудочка — концентрация холестерина (соответственно p=0,025 и p=0,038).

У больных с блокадой левой ножки пучка Гиса уровень аммиака был на 33,3 % ниже, чем у остальных пациентов (p<0,001), а клиренс этого вещества — 2,8 раза (p<0,001), у лиц с гипертрофией левого желудочка оказалось на 12,2 % меньшим содержание холестерина (p=0,015) и на 6,8 % — фосфолипидов (p=0,026), а при дилатации правого желудочка концентрация холестерина на 24,7 % большей (p=0,040). Изменения трикуспидального клапана и диастолическая дисфункция левого желудочка оказывали воздействие только на общие биохимические свойства КВВ, а не на отдельные его показатели.

Уровень холестерина в КВВ коррелировал с показателями систолического давления в легочной артерии (p=0,015) и общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС, p=0,011), фосфолипидов — с ОЛСС (p=0,049), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, p=0,002) и объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$, p=0,001), аммиака — с легочным давлением (p=0,009), ОЛСС (p=0,006) и соотношением ОЛСС к общему периферическому сосудистому сопротивлению (p=0,002), мочевой кислоты — с размерами правого желудочка (p=0,048), максимальной скоростью позднего диастолического наполнения правого желудочка (p=0,042), ФЖЕЛ (p=0,002) и $ОФВ_1$ (p=0,020).

Таким образом, содержание холестерина и аммиака в экспиратах в большей степени отражало состояние гемодинамики в малом круге кровообращения, а фосфо-

липидов и мочевой кислоты — бронхопроходимости. Мы считаем, что снижение легочного клиренса холестерина менее 0,5 мл/ч и аммиака менее 1,2 мл/ч (<M–3m больных) свидетельствует о наличии легочной гипертензии, а уменьшение клиренса фосфолипидов менее 0,04 мл/ч на фоне повышения клиренса мочевой кислоты более 0,2 мл/ч (M±3m больных) отражает тяжесть бронхообструкции.

Физико-химические свойства КВВ зависели от содержания в экспиратах холестерина (p=0,024) и мочевой кислоты (p<0,001). Последняя влияла на поверхностное натяжение респираторной влаги (p=0,043), фазовый угол адсорбционных тензиореограмм (p<0,001), модуль вязкоэластичности (p=0,007) и время релаксации данной биологической жидкости (p=0,001). Уровень холестерина в экспиратах оказывал воздействие на их вязкоэластичные свойства (p<0,001) и релаксацию выдыхаемой влаги (p=0,001), фосфолипидов — на фазовый угол межфазных (адсорбционных) тензиореограмм (p=0,045) и время релаксации (p=0,005), аммиака — на вязкоэластичность (p=0,002) и релаксацию (p=0,001). Лишь от концентрации мочевины отдельные биофизические параметры КВВ не зависели.

Содержание мочевой кислоты в выдыхаемой влаге коррелировало с параметрами межфазного натяжения (p=0,015), фазовым углом (p=0,004), модулем вязкоэластичности (p<0,001) и временем релаксации экспиратов (p<0,001). Холестерин имел обратные корреляционные связи с вязкоэластичными свойствами КВВ (p<0,001) и релаксацией данной биологической жидкости (p<0,001), фосфолипиды — с углом тензиореограмм (p=0,006), модулем вязкоэластичности (p=0,038) и временем релаксации (p=0,001), аммиак — с фазовым углом (p=0,006), модулем вязкоэластичности (p<0,001) и релаксацией (p<0,001). Следовательно, мочевая кислота у больных ХБ с ИБС определяет поверхностную активность экспиратов и их реологические свойства, а холестерин — только последнее физико-химическое состояние этой биологической жидкости.

Итак, при ХБ на фоне ИБС уменьшаются концентрации в респираторной влаге холестерина, фосфолипидов, аммиака, мочевины и мочевой кислоты, а также снижается легочный клиренс этих веществ, изменения показателей которых более выражены при ХОБ. Параметры биохимического состава КВВ коррелируют с РВВ и биофизическим состоянием экспиратов, зависят от возраста больных, степени бронхообструкции и легочной гипертензии, размеров миокарда и полостей левого и правого желудочков, наличия блокады левой ножки пучка Гиса и диастолической дисфункции левого желудочка. Можно надеяться, что оценка биохимических параметров КВВ у больных ХБ на фоне ИБС позволит улучшить качество диагностики патологического процесса системы дыхания и надежно контролировать эффективность проводимых лечебных мероприятий. Не исключается, что экспираторная функция легких окажется полезной и для наблюдения за больными ИБС без сопутствующего воспаления в бронхах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бестужева С. В.* Современное состояние вопроса о сурфактантной системе легких // Тер. архив. — 1995. — Т.67, № 3. — С. 50–54.
2. *Гельцер Б. И., Кривенко Л. Е., Невзорова В. А., Лукьянов П. А.* Респираторное влаговыделение и значение его исследования в пульмонологии // Тер. архив. — 2000. — Т. 72, № 3. — С. 46–50.
3. *Новый* метод изучения физико-химических свойств конденсата влаги выдыхаемого воздуха / Синяченко О. В., Казаков В. Н., Файнерман В. Б. и др. // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — Т. 30, № 4. — С. 32–34.
4. *Палеев Н. Р., Черейская Н. К., Афонасьева И. А., Федорова С. И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Тер. архив. — 2000. — Т. 77, № 9. — С. 52–56.
5. *Путинцев В. И., Разумный Р. В.* Диагностическое значение межфазной тензиометрии конденсата выдыхаемого воздуха и сыворотки крови у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — Т. 30, № 4. — С. 35–38.
6. *Распространенность* ишемической болезни сердца: ее связь с основными факторами риска и эффективность многолетней многофакторной профилактики на промышленных предприятиях / Тожиев М. С., Шестов Д. Б., Воробьев А. М. и др. // Тер. архив. — 2000. — Т. 72, № 9. — С. 23–26.
7. *Результаты* одномоментного скринингового исследования распространенности ишемической болезни сердца в выборке населения Тюмени / Акимова Е. В., Драчева Л. В., Гакова Е. И. и др. // Тер. архив. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 18–21.
8. *Синяченко О. В., Щербаков К. С., Владзимирский А. В.* Легочный сурфактант и новые подходы к его исследованию в клинической практике // Врач. практика. — 1999. — № 5. — С. 25–30.
9. *Таганович А. Д.* Исследование сурфактантной системы легких с помощью биохимических методов // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 45–50.
10. *Фещенко Ю. И.* Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 7–13.
11. *Чучалин А. Г.* Актуальные вопросы пульмонологии // РМЖ. — 2000. — № 17. — С. 727–729.
12. *Эпидемиология* ишемической болезни сердца и особенности атеросклроза у мужчин Якутска / Алексеев В. Р., Иванов К. И., Константинов В. В. и др. // Тер. архив. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 12–18.
13. *Active* surfactant in pharyngeal aspirates of term neonates: Lipid biochemistry and surface tension function / Poets C. F., Arning A., Bernhard W. et al. // Eur. J. Clin. Invest.- 1997. — Vol. 27, № 4. — P. 293–298.
14. *Shelley S. A., Paciga J. E., Batis J. M.* Lung surfactant phospholipids in different animal species // Lipids. — 1994. — Vol. 19, № 11. — P. 857–862.
15. *Tanaka Y., Takei T.* Lung surfactants: Comparison of surfactants prepared from lungs of calf, ox, dog and rabbit // Chem. Pharm. Bull. — 1993. — Vol. 131, № 11. — P. 4091–4099.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКСПИРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, Г. С. Рыбалко

Резюме

При хроническом бронхите на фоне ишемической болезни сердца уменьшаются концентрации в респираторной влаге холестерина, фосфолипидов, аммиака, мочевины и мочевой кислоты, а также снижается легочный клиренс этих веществ. Параметры биохимического состава экспиратов коррелируют с респираторным влаговыделением и биофизическим состоянием выдыхаемой влаги, зависят от возраста больных, степени бронхообструкции и легочной гипертензии, размеров миокарда и полостей левого и правого желудочков сердца, наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

THE BIOCHEMICAL COMPOSITION OF EXPIRATES IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS WITH CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE

O. V. Sinyachenko, G. A. Ignatenko, G. C. Rybalko

Summary

In patients with chronic bronchitis and concomitant coronary artery disease the concentrations of cholesterol, phospholipids, ammonia, urea and uric acid in the respiratory secretions were decreased because of lower pulmonary clearance of these substances. The parameters of the biochemical composition of expirates correlated with the respiratory perspiration and depended on biophysical state of the expirate, patient's age, the grade of bronchial obstruction and pulmonary hypertension, the dimensions of the myocardium and the right and left ventricular cavities, the presence of the diastolic dysfunction of the left ventricle.