

ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА (КВВ) И КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА (ХБ) И ХРОНИЧЕСКОЙ ОСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

Макаревич А.Э.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. ХОБЛ – гетерогенная болезнь, поэтому простые параметры (как $ОФВ_1$) не могут адекватно описать ее сложный характер и механизмы прогрессирования. Сейчас зона исследования смещается в среды, максимально приближенные к пораженному органу, чтобы более точно отразить специфику и тяжесть, имеющегося там патологического процесса. Состав КВВ, как своеобразный «отпечаток» особенностей дыхания, может быть разным при различной легочной патологии, отражая ведущие патофизиологические механизмы ее эволюции.

Целью исследования: выявление возможных индикаторов метаболической дисфункции бронхолегочной ткани на локальном и системном уровнях при ХБ и ХОБЛ в фазе обострения, а также эффекта их тяжести на изменения этих показателей.

Материал и методы. Была обследована группа сравнения (контрольная), включавшая 15 здоровых добровольцев: без наличия респираторной симптоматики, с нормальной функцией легких; большинство были курившие в настоящее время или в прошлом; не имевших болезней легких или других органов и не получавших регулярно разного лечения (способного влиять на результаты исследования). Эти лица были сравнимы по: возрасту, статусу курения, индексу массы тела (ИМТ) с пациентами с ХБ и ХОБЛ легкой и средней тяжести (ХОБЛ_{1,2}), но заметно отличались от пациентов тяжелой ХОБЛ (ХОБЛ₃). В исследованную группу вошли 61 пациент: 12 - с ХБ и 49 - с ХОБЛ_{1,2,3} в фазе обострения, основываясь на типичном анамнезе, клинических данных и выраженности бронхообструкции.

Все исследования выполнялись утром, в первый день пребывания в стационаре и до начала лечения. Сбор КВВ осуществлялся согласно рекомендациям ERS. Пациентам не разрешалось до забора КВВ: курить (в течение предшествующего 1 часа), пользоваться ингаляционными кортикостероидами (ИГК), пить кофе или чай. Перед началом процедуры пациенты тщательно полоскали рот дистиллированной водой с 4% раствором соды. Больные в условиях комнатной температуры, в положении сидя дышали в стеклянную трубку, помещенную в специальный охлаждающий термос с холодной водой и льдом (температура $\approx 5^\circ\text{C}$), в течение 10 минут. Все это позволяло на холодной поверхности быстро конденсировать выдыхаемый воздух в КВВ (объемом 3-4 мл). Полипропиленовая пробирка с КВВ затем быстро замораживалась в морозильном отделении холодильника (при

температуре -20°C) и позднее (в течение 7-10 дней) доставлялась в лабораторию для измерения изучаемых параметров. Для исключения проб КВВ с наличием в нем слюны проводилось тестирование с амилазой слюны.

Изучалось содержания: общих липидов (ОЛ) и общих фосфолипидов (ОФЛ) в КВВ и сыворотке крови; фракции липидов (свободные жирные кислоты - СЖК, свободный холестерин - СвХ, триглицериды – ТГ и эфиры холестерина - ЭХ). Также оценивали: поверхностно-активные свойства КВВ (ПАС), содержание аммиака (NH_3), простагландина (ПГ) $\text{F}_{2\alpha}$, продуктов цикла Кребса (янтарной - ЯК и щавелево-укусной кислот - ЩУК), активность пируваткиназы (ПК) и АК (аденилат киназы), а интенсивность гликолиза – по уровню молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК).

Оценка измеряемых параметров показала их ненормальное распределение, поэтому полученные значения представлялись как медиана и межквартильный интервал ($\text{Me} - \text{LQ}; \text{UQ}$). Достоверность разницы между параметрами оценивалась критерием Мана-Уитни при $p \leq 0,05$.

Результаты. Отмечен достоверный рост (в 2 раза) уровня NH_3 в КВВ ($e\text{NH}_3$) во всех группах пациентов (но отсутствовала разница между ними), по сравнению с контролем. Содержание $e\text{ПГF}_{2\alpha}$ повышалось (на 22%; $p < 0,05$) только при ХОБЛ3 относительно группы сравнения. ПАС существенно снижались при ХБ и ХОБЛ1,2, но в большей степени при ХОБЛ3 (в 2 раза против контроля). Концентрация $e\text{ОЛ}$ увеличивалась у пациентов ХБ и ХОБЛ1,2 (более, чем в 2 раза), по сравнению с группой сравнения, - с последующим снижением $e\text{ОЛ}$ при ХОБЛ3 почти до значений в контроле. Содержание $e\text{СЖК}$ повышалось при ХОБЛ1,2,3 (без разницы между группами) против величин в группе сравнения. Выявлено достоверное уменьшение уровня: $e\text{ОФЛ}$ при ХОБЛ2,3, а также $e\text{СвХ}$ у пациентов ХОБЛ1,2,3 (без разницы между группами) и $e\text{ТГ}$ при ХОБЛ3 относительно контроля. Мы не выявили достоверной корреляции между различными фракциями липидов в КВВ и тяжестью ХОБЛ.

Отмечен существенный рост содержания NH_3 в крови во всех группах пациентов (без разницы между ними) относительно контрольных значений. Уровни ОЛ и ЭХ в крови при ХОБЛ3 были достоверно ниже относительно таковых в группе сравнения. Концентрация ТГ в крови была достоверно повышена при ХБ, а затем ХОБЛ2,3 снижалась до нормальных величин. Другие показатели метаболизма липидов (ОФЛ, СЖК и СвХ) в крови не отличались от таковых в группе сравнения.

Нами выявлено достоверное повышение концентрации $e\text{ПВК}$ (в 2,5 раза) в смешанной группе (9 пациентов с ХОБЛ2 и 3 - с ХОБЛ3) относительно контроля. В крови 24 пациентов суммарной группы ХОБЛ (19 – ХОБЛ1,2 и 5 – ХОБЛ3) данный субстрат достоверно не отличался от значений в группе сравнения. Содержание МК в крови в смешанной группе ХОБЛ (21 пациент с ХОБЛ1,2 и 10 – с ХОБЛ3) было существенно выше (на 75%), чем в контрольной группе. В то время, как уровень $e\text{МК}$ в суммарной группе ХОБЛ (9 – с ХОБЛ1,2 и 3 – с ХОБЛ3) не отличался от контроля. Содержание ЩУК в КВВ и крови у пациентов смешанной группы ХОБЛ1,2 ($n=12$ и $n=22$ соответственно) было близким к

таковому в группе сравнения. Уровень еЯК у больных ХОБЛ_{1,2} (n=12) и ЯК в крови в смешанной группе (ХОБЛ_{1,2} – 21 пациент и ХОБЛ₃ – 5) превысил контрольные значения более, чем в 5 раз. Активность АК была существенно снижена (в 1,3 раза) в КВВ в суммарной группе ХОБЛ (ХОБЛ_{1,2} – 12 больных и ХОБЛ₃ – 4) и в крови (на 32%) в группе пациентов с ХОБЛ_{1,2} (n=14) относительно контрольных значений. Активность ПК в КВВ (n=12) и крови у больных ХОБЛ_{1,2} (n=16) достоверно не отличалась от таковой в группе сравнения.

NH₃ способен в неионизированной форме свободно проходить через мембраны и выделяться с КВВ. Показано, что у пациентов с ХОБЛ отмечается высокая частота кислотного рефлюкса, за счет чего формируется закисление КВВ, усиливающееся в период обострения ХОБЛ из-за избыточной продукции кислотных продуктов в дыхательных путях на фоне интенсификации в них воспалительных процессов.

Липидам отводят важную роль в функционировании СРФ. В свою очередь, легкие, участвуя в метаболических превращениях липидов, обладают способностью выделять их в процессе дыхания. Так, уровень еОЛ повышался у пациентов с ХБ и ХОБЛ_{1,2}. Затем, по мере утяжеления патологии, концентрация еОЛ при ХОБЛ₃ снижалась почти до значений в контрольной группе. Содержание еОФЛ у пациентов ХОБЛ_{2,3} также было достоверно меньше контрольных значений. Рост концентрации еОЛ на фоне нормального уровня еОФВ у пациентов, страдавших легкой–умеренной ХОБЛ, свидетельствовал о наличии определенных компенсаторных возможностей бронхолегочного аппарата на ранних этапах этой патологии. Последующее уменьшение еОЛ и еОФЛ при ХОБЛ₃ можно рассматривать, как процесс истощения механизмов репарации фосфолипидного слоя биомембран и дестабилизации структур СРФ.

ПАС достоверно снижались при ХОБЛ₃ на фоне нормального уровня еОЛ и сниженного еОФЛ. Это уменьшение ПАС коррелировало с длительным стажем ХОБЛ и тяжелой бронхообструкцией, а также благоприятствовало усилению имеющейся дыхательной недостаточности. Снижение ПАС было обусловлено: тяжелой бронхообструкцией, локальной тканевой гипоксемией; нарушениями микроциркуляции, проницаемости стенки капилляров и доставки липидов для биосинтеза СРФ; действием микробных субстанций; активацией пероксидации и высвобождением в просвет бронхиол биологически активных веществ.

Выводы. Полученные результаты указывают на существенные метаболические сдвиги в легочной ткани у пациентов, страдающих умеренной–тяжелой ХОБЛ. Изменения изучаемых промежуточных внутриклеточных метаболитов и активности ферментов выявлялись в большей степени в КВВ, чем в крови при обострении ХОБЛ, но явно не коррелировали с тяжестью данной патологии. Такой “метаболический” подход к изучению вышеназванных параметров одновременно в КВВ и крови помогает лучше понять патофизиологические процессы, происходящие в легких при ХОБЛ, в том числе и мало изученные аспекты легочной выделительной функции.