УДК 616.12-002:616.233-002

Лаврушина О.С., Горбунов В.В., Лукьянов С.А.

ЗНАЧЕНИЕ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *Целью работы явилось изучение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у пациентов с сочетанной патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Было обследовано 48 пациентов. Установлено, что у пациентов с сочетанной патологией ИБС и ХОБЛ значимо повышен уровень метаболитов оксида азота и данный показатель имеет тесную связь со спирографической стадией хронической обструктивной болезни легких.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, сочетанная патология, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха.*

Lavrushina O.S, Gorbunov V.V, Lukyanov S.A

VALUE OF NITRITES AND NITRATES IN EXHALED BREATH CONDENSATE IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Summary. *The aim of the study was the investigation of concentration of stable nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in exhaled breath condensate (EBC) in patients with combined pathology of coronary artery disease (CAD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the given study 48 patients were involved. It was found that patients with coronary artery disease and comorbid COPD have had significantly elevated levels of nitric oxide metabolites, and this figure had a close relationship with spirographic stage of COPD.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, combined pathology, metabolites of nitric oxide, exhaled breath condensate.*

Введение. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению количества больных с ХОБЛ и ИБС. Это обусловлено общими факторами риска этих двух заболеваний. Персистирующее бронхолегочное воспаление – один из ведущих механизмов атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ [7, 10]. ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. У больных ХОБЛ ограничение скорости воздушного потока, как правило, неуклонно прогрессирует, и связанно это с развитием фиброза и сужением бронхов, потерей эластичности легочной ткани. Все это вызвано воспалительной реакцией легочной ткани в ответ на раздражение различными патогенными частицами и газами, чаще всего, компонентами табачного дыма [1,2]. Согласно регламентирующему документу «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD), одной из актуальных задач является применение неинвазивных методик диагностики. Современным методом диагностики системного воспаления, присущего ХОБЛ, является исследование различных маркеров в КВВ. В составе КВВ на сегодняшний день выявлено более 100 соединений, в той или иной степени являющихся индикаторами различных патологических процессов, происходящих в тех или иных отделах бронхолегочной системы [6, 7]. Среди наиболее интенсивно исследуемых молекул в КВВ при патологии респираторной системы особое место занимают маркеры нитрозивного стресса: стабильные метаболиты азота, такие как нитраты и нитриты [5,8]. Выработка метаболитов оксида азота (NO) определяется экспрессией NO-синтетазы и тесно связана с метаболизмом аргинина и арахидоновой кислоты [1,2,6].

Активация свободно-радикальных процессов, дисбаланс внутриклеточного энергетического обмена, характерные для ХОБЛ и ИБС, инициируют нарушение экспрессии NO-синтетазы, рецепторного аппарата сосудистой стенки и ускорение перекисной модификации

молекулы оксида азота [4, 8, 9]. Такие изменения, предшествующие развитию локального воспаления в сосудистой стенке и стенке бронхов, носят генерализованный характер [10, 11]. Таким образом, является актуальным исследование стабильных метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у данной категории больных.

Целью работы явилось изучение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с сочетанной патологией: ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. В настоящее исследование было включено 48 пациентов, у которых был выставлен диагноз ХОБЛ I-IV спирографической стадии, у всех больных коморбидной патологией являлась ИБС, стенокардия напряжения II-III функционального класса. Верификация ИБС проводилась на основании характерной клиники и данных лабораторно-инструментального обследования (в том числе нагрузочных проб: холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия или тредмил-тест, а при необходимости стресс-ЭхоКГ).

Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=23) I-II спирографическая стадия ХОБЛ ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ <70%, $ОФВ_1$ 50% и выше от должных величин) в сочетании с ИБС с недостаточностью кровообращения II ст. (NYHA), II группа (n=25) III-IV стадия ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ <70%, $ОФВ_1$<50% от должных величин) в сочетании с недостаточностью кровообращения II-III ст. (NYHA).

Критериями исключения являлись: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, наличие бронхиальной астмы, сахарного диабета, инфаркта миокарда или мозгового инсульта в анамнезе, воспалительные заболевания любой локализации (острые, хронические в стадии обострения).

Всем пациентам проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, а также такие инструментальные исследования, как спирометрия, пульсоксиметрия, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование сердца, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия или тредмил-тест, при необходимости стресс-ЭхоКГ, тест с 6 минутной ходьбой, как дополнительный метод оценки функционального класса ХСН, рентгенография органов грудной клетки, исследование стабильных метаболитов оксида азота (нитритов NO2-, нитритов NO3- и их суммарное значение NOx) в конденсате выдыхаемого воздуха.

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с поправками 2000г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Получено положительное решение Локального этического комитета при ГБОУ ВПО ЧГМА (протокол № 2 от 6.11.2009 г.).

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха проводился в плановом порядке на базе Краевого консультативно-диагностического центра г. Читы за период 2012-2014 гг. Исследование проводилось вне обострения заболевания, на фоне приема бронходилататоров короткого действия (фенотерол/ипратропия бромид). Частота обострений ХОБЛ у обследованных больных в анамнезе составила 1,52±0,98 за последний год.

Конденсат альвеолярной влаги собирали по методу Г.И. Сидоренко и соавт. [6]. Сбор конденсата проводили в положении «сидя», после тщательного 5-кратного полоскания полости рта кипяченой водой. Объем получаемого КВВ составлял 3 мл. Количественное содержание окиси азота в КВВ оценивали колориметрическим методом набором фирмы «RnD Systems» (Германия). Регистрацию оптической плотности и расчет концентрации проводили на иммуноферментном анализаторе «Expert 96» (Австрия). Количество метаболитов NO в КВВ выражали в мкмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы «Statistica 6,0». Результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах(25-й и 75-й перцентили). Две независимые группы по количественному признаку

сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни, а также критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Подавляющее большинство пациентов (66,7%) в исследуемых группах составили мужчины среднего возраста с высокой распространенностью основного фактора риска развития ХОБЛ и ИБС: курили из них 80% больных.

Таблица 1

Основные клинико-инструментальные показатели в исследуемых группах

Показатель	I группа I-II спирограф. стадия, n=23 Me [25й; 75й]	II группа III-IVспирограф. стадия, n=25 Me [25й; 75й]	p
Возраст, лет	65,5 [57; 68,5]	63,0 [59,5; 66]	0,353877
ИМТ, кг/м²	32 [28,5; 34,5]	32 [27,5; 35,5]	0,827720
SpO_2 (%)	94 [92; 95]	92 [91,5; 94]	0,087551
ЧДД	18,5 [17,5; 20]	20 [18,5; 24]	0,096575
ЧСС	76 [68,5; 88,5]	80,5 [74; 98,5]	0,455970
САД, мм.рт.ст.	145,5 [132,5; 159,5]	159,5 [142,5; 176]	0,524512
ДАД, мм.рт.ст.	80 [78; 90]	85 [80; 90]	0,147650
ФЖЕЛ	96,5 [63,4; 108,1] *	61 [54,7; 78,3]	0,003718
$ОФВ_1$	67,1 [56,5; 96,5] *	47,7 [39,6; 63,8]	0,000008
$МОС_{50}$	41,1 [20,7; 35,1] *	20,0 [12,4; 23,5]	0,003389
$МОС_{75/25}$	28,6 [20; 96,6] *	20,0 [13,8; 22,5]	0,06953

Примечание: * уровень статистической значимости различий между группами.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (табл. 1). Статистически значимой разницы показателей SpO2, ЧСС, АД в исследуемых группах установлено не было. Тем не менее, обращает на себя внимание тенденция к снижению показателя насыщения крови кислородом и увеличению ЧДД в группе больных с III-IV стадиями ХОБЛ. Из этого можно сделать вывод, что во второй группе пациентов прогрессивно нарастают признаки дыхательной недостаточности, а значит и гипоксии миокарда. Статистически значимое различие между группами произошло по основному спирографическому показателю оценки степени тяжести ХОБЛ – объему форсированного выдоха за 1 секунду, а также форсированной жизненной емкости легких, $МОС_{50}$, $МОС_{75/25}$ (табл.1). При расчете критерия Фишера также показано, что в I группе чаще встречались пациенты с II Ф.КЛ. ИБС (48%), во второй группе с III Ф.КЛ. ИБС (52%).

Таблица 2

Уровень метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха в исследуемых группах

Показатель	I группа I-II спирограф. стадия, n=23 Me [25й; 75й]	II группа III-IVспирограф.стадия, n=25 Me [25й; 75й]	p
NO_2	7,27 [3,29; 13,6] *	9,4 [4,6; 23]	0,000406
NO_3	14,4 [9,76; 26,7] *	20,64 [12,8; 45,8]	0,000406
NO_x	21,0 [12,8; 38,8] *	29,7 [18,5; 68,8]	0,000308

Примечание: * уровень статистической значимости различий между группами.

При анализе показателей метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха выявлено статистически значимое повышение уровня нитратов и нитритов, а также суммарного их значения в зависимости от стадии течения ХОБЛ. Чем ниже показатели ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{50}$,$МОС_{75/25}$, тем выше содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха ($p<0,05$), данные представлены в табл. 2. Полученные нами данные согласуются с результатами Н.И. Кубышевой (2012), показавшей, что изолированная ХОБЛ II-III стадии характеризуется нитрозивным стрессом, т.е. избыточным накоплением нитритов в сыворотки крови и повышением суммарной концентрации нитритов и нитратов в дыхатель-

ных путях, причем при III стадии заболевания отмечалось двукратное увеличение содержания данного метаболита оксида азота по сравнению с показателями контрольной группы [3]. Данных литературы о содержании метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха при сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС нами не найдено.

При легких респираторных нарушениях оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. Эндогенная гипернитритемия является признаком усиления свободнорадикального окисления, а, следовательно, и проявлений системного воспаления [10]. Известно, что эндогенная продукция NO увеличивается под действием провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухолей α), а также при системной гипоксемии. Системную гипоксемию в нашем исследовании мы оценивали по уровню сатурации - насыщении крови кислородом и этот показатель был снижен в I группе до уровня 94%, во II до 92%, при условной норме 95% и выше. Данный факт свидетельствует о том, что по мере утяжеления течения ХОБЛ, нарастают признаки проявления хронической коронарной недостаточности.

Выводы.

1. У пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС, по мере ухудшения спирографических показателей функции внешнего дыхания, повышается продукция метаболитов NO, что свидетельствует о более выраженном воспалении в дыхательных путях при утяжелении течения ХОБЛ.
2. Определение метаболитов оксида азота в концентрате выдыхаемого воздуха может быть дополнительным лабораторным критерием определения тяжести вентиляционных расстройств и коронарной недостаточности у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС.

Литература

1. Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ИБС у больных ХОБЛ / А.А. Бова // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 14.
2. Бувальцев *В.И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС / В.И. Бувальцев // Международный мед.журнал. – 2001.– №3.– С. 202-208.
3. Кубышева Н.И. Молекулярные и клеточные маркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких : автореф. докт. биол. наук : 24.05.12 / Н.И. Кубышева. – Н.Новгород, 2012. – 19 с.
4. Кузьменко Г.Н. Некоторые механизмы формированная эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, В.В. Чемоданов, С.Б. Назаров // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №2. – С. 18-24.
5. Погорелов В.И. Кардиопульмональная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких. Терапия сочетанной патологии. / В.И. Погорелов // Экспериментальная клиническая медицина. – 2009. – №3. – С. 77-82.
6. Сидоренко Г.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких) / Сидоренко Г.И., Заборовский Э.И., Левина Д.И. // Тер. архив. – 1980. – № 3. – С.65-68.
7. Шмелёв Е.И. Бронходилатационная терапия болезней органов дыхания / Е.И. Шмелёв // Трудный пациент. – 2010. – №7. – С.40 – 44.
8. ACE inhibitors, endothelial function and atherosclerosis / B.A.Scholkens [et al.] // J.Medica Publications. – 1993. – Vol.112. – P.134-138.
9. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes [et al.] // Eur. J. Respir. – 2003. – Vol.22. – P.688-672.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource] – Last updated 2014. – Mode of access: http://www.goldcopd.org/guidelines. – Title screen. (02.10.2015).
11. Renin–Angiotensin / H.R. Ulfendahl [et al.] // J. Portland Press. – 1998. – Vol. 10. – P.305.