

**ЗМІНИ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПІЛЯРНОЇ
ПРОНИКНОСТІ ГАЗІВ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ
ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА
МІТРАЛЬНІ РЕВМАТИЧНІ ВАДИ СЕРЦЯ З
СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ**

Я.Ю. Смірнова

Донецький національний медичний університет

ім. М. Горького

Учбово-науково-лікувальний комплекс

"Університетська клініка"

Вступ

Захворюваність на ревматизм в світі істотно варіює: у розвинених країнах спостерігають 1-2 випадків на 100000 населення, у той час як у країнах, що розвиваються, ревматичні мітральні вади серця спостерігають у 100-150 випадках на 100 000 населення [6]. Якщо в країнах Західної Європи хворих на ревматичні вади серця оперують в ранніх стадіях, коли ще не розвинулися ускладнення і серцева недостатність, то в країнах СНД хірургічні методи застосовуються в більш пізніх стадіях процесу, а саме при неефективності консервативних підходів. Через це в нашій країні залишається висока частота розвитку ускладнень хронічної ревматичної хвороби серця, і, зокрема, мітральних вад серця - фібриляції передсердь, вторинного інфекційного ендокардиту, емболічного інсульту, хронічної серцевої недостатності, які потребують відповідної тривалої складної медикаментозної і не медикаментозної корекції [7].

За різними статистичними даними, частота вперше виявленої хронічної ревматичної хвороби серця коливається від 0,097 до 2,6 на 1000, у тому числі ревматичних вад серця - 0,076 на 1000 населення [6]. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) - стрімко зростаюча проблема в Україні [5]. Так,

якщо у 1990 році ХОЗЛ займало серед провідних причин інвалідності 12-е місце, до 2020 року очікується її переміщення в першу п'ятірку після ІХС, депресивних станів, травм в результаті дорожньо-транспортних подій і захворювань судин головного мозку [1]. За прогнозами експертів, до 2020 року ХОЗЛ займатиме третє місце в розвинутих країнах світу в структурі основних причин смерті [2]. Практичний лікар щодня стикається з проблемою призначення лікування хворим на коморбідну патологію [4]. Сучасні рекомендації щодо терапевтичної тактики ведення хворих на ревматичні вади серця з супутнім ХОЗЛ залишаються здебільше не розробленими.

Мета роботи полягала в аналізі впливу ліпосомальних препаратів ("Ліпін" і "Ліпофлавіон") фірми "Біолек" (Харків, Україна) на показники альвеолярно-капілярної проникності у хворих на ревматичні мітральні вади серця з супутнім ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася згідно планової наукової теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Донецького національного медичного університету ім. М.Горького "Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології" (№ держреєстрації 0108U009884).

Матеріал і методи дослідження

До дослідження залучено 70 хворих на мітральні ревматичні вади серця з супутнім ХОЗЛ віком від 18 до 45 років. Діагностика ревматизму базувалася на критеріях американської ревматологічної асоціації (2003 р.). Стадії хронічної серцевої недостатності класифікували за NYHA (1964 р.). Ознаки вад серця визначали згідно з національними рекомендаціями (2000 р.).

Критеріями включення до дослідження були: наявність хронічної ревматичної хвороби серця, позитивні діагностичні критерії Джонсона (рекомендації АРА, 2003 р.), верифікована ревматична етіологія мітральних вад серця, наявність ізольованої мітральної недостатності, мітрального стенозу або комбінованої мітральної вади з перевагою стенозу або недостатності, активність ревматичного процесу 1-3 ступеня, хронічна фібри-

ляція або тріпотіння передсердь, ХОЗЛ 1-2 стадії, хронічна серцева недостатність 1-2 Б ступеня за Василенко-Стражеско і NYHA. Критеріями не включення до дослідження були: наявність поєднаних вад серця, мітральні вади серця неревматичної етіології, вторинний інфекційний ендокардит в анамнезі або статусі, відносна недостатність мітрального клапана, шлуночкова екстрасистоія III-IV класу за Lown-Wolf (1971 р.), пароксизмальна форма фібриляції передсердь, хворі, що перенесли фібриляцію шлуночків, гострий коронарний синдром, стенокардія напруги і спокою, перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, наявність тромбів в порожнинах серця (при трансторакальній ехокардіографії), хронічна серцева недостатність 3 стадії, артеріальна гіпертензія 3 стадії, порушення функції щитоподібної залози, гостре порушення мозкового кровообігу емболічного генезу та його наслідки, імплантація штучного клапана, імплантації штучного водія серцевого ритму.

Методом випадкової вибірки хворі з мітральними вадами серця ревматичної етіології розподілені на дві групи. До 1-ї увійшли 45 пацієнтів на сукупну кардіо-пульмональну патологію, які отримували стандартну терапію короткодійними або пролонгованими бронхолітичними засобами, дезагрегантами і/або антикоагулянтами, антиаритміками і або дігоксином (при фібриляції передсердь), бета-адреноблокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту або сартанами, діуретиками - при серцевій недостатності. Надалі хворі цієї групи були розподілені на 2 підгрупи. До IA підгрупи увійшли 25 хворих на мітральний стеноз (1-3 ступеня) і комбіновану мітральну ваду з переважанням стенозу, до IB підгрупи - 20 хворих з мітральною недостатністю і комбінованою вадою серця з перевагою недостатності. Хворі 2-ї групи (25 пацієнтів) додатково до стандартних лікувальних засобів отримували щоденні внутрішньовенні ін'єкції ліпосомальних препаратів: "Ліпін" (ліпосомальний фосфатиділхолін) вранці по 0,5 г на 50 мл фізіологічного розчину хлориду натрію і "Ліпофлавіон" (ліпосомальні лецитин і кверцетин) ввечері 565 мг з 10-20 мл фізіологічного розчину хлориду натрію. Додатково вдень пацієнтам проводили інгаляції 0,5 г

"Ліпін" за допомогою ультразвукового небулайзера "Little doctor LD-250U" (Швеція). Для інгаляцій флакон "Ліпін" ex tempore підігрівали до 35° С. 0,5 г ліофілізованого розчину ліпіну змішували з 10 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, а після утворення суспензії її заливали у камеру ультразвукового небулайзера. Швидкість і інтенсивність утворення часток аерозолу регулювали індивідуально в залежності від чутливості хворого. Тривалість інгаляції становила 30 хвилин. Пацієнти 2-ї групи з кардіо-пульмональною патологією також були розподілені в 2 підгрупи. До підгрупи IIA увійшли 12 хворих на мітральний стеноз (1-3 ступеня) і комбіновану мітральну ваду серця з перевагою стенозу і супутнім ХОЗЛ. До підгрупи IIB - 13 хворих на мітральну недостатність або комбіновану ваду серця з перевагою недостатності і супутнім ХОЗЛ.

В процесі виконання дослідження на етапі відбору хворих до дослідження і через 4 тижні поспіль були використані наступні методи дослідження: клінічні (розпитування, огляд, перкусія, пальпація, аускультация, вимірювання артеріального тиску крові, підрахування частоти серцевих скорочень, визначення "дефіциту пульсу"), лабораторні (клінічний аналіз крові, гострофазові білкові реакції, С реактивний протеїн, антистрептолізін О) згідно з наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436. Також застосований комплекс інструментальних методик: рентгенографія органів грудної порожнини, електрокардіографія спокою (8/12 канальний електрокардіограф "BioSet" 8000, Німеччина), трансторакальна або трансезофагеальна (за показаннями) ехокардіографія, доплерографія (ехокардіограф "Vivid 3", США). Показники функції зовнішнього дихання і дифузійну здатність легенів (DLCO) вивчали за допомогою апарата "Master Lab Pro" ("Jaeger", Німеччина) методом бодіплетизмографії. Отримані значення DLCO порівнювалися з показниками у 30 практично здорових людей (контроль) аналогічного віку і статі.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм "Statistica 6.0". Статистично значущі відмінності визначали при рівні $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

Дослідження дифузійної здатності легенів відбиває функціональний стан малого кола кровообігу. Так, за отриманими результатами, найнижчі величини DLCO встановлено у хворих IA підгрупи (хворі з мітральним стенозом або комбінованою вадою серця з перевагою стенозу). На тлі лікування із застосуванням стандартного набору лікарських засобів, у хворих цієї групи не відбулося статистично достовірних змін DLCO до та після лікування (рисунок).

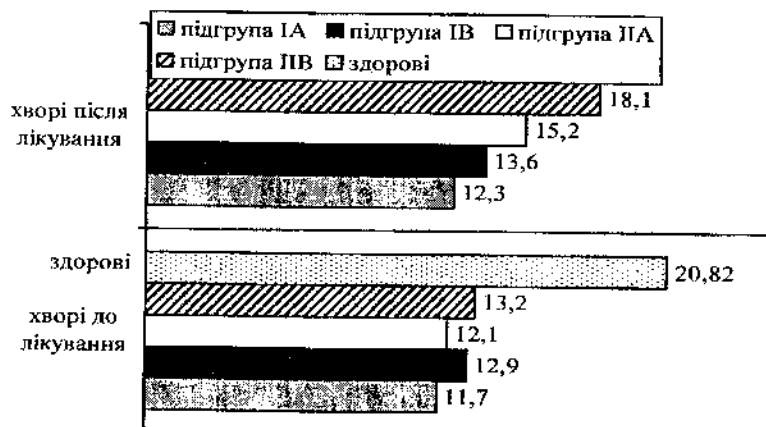


Рисунок. Динаміка DLCO і підгрупах хворих до і після лікування і у здорових, $M \pm m$ (мл/хв/мм рт. ст.)

Слід відмітити, що у хворих з мітральною недостатністю вихідна величина DLCO була вищою, ніж у пацієнтів на мітральний стеноз. Це пояснюється більш гіршим станом легеневого кровообігу і наявністю ознак венозного повнокров'я і переважання легеневого кола і, відповідно, лівих відділів серця при стенозі. Ми вважаємо, що чим більше виражений стаз крові, альвеолярного набряку легенів, легеневого фіброзу, тим гірші показники дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Як наслідок, зниження дифузійної здатності легенів відбувалося пропорційно ступеня мітрального стенозу. Традиційне лікування у цих хворих також не сприяло вірогідному зростанню величини цього показника. Хворі з мітральним стенозом, що

отримували лікування препаратами ліпосомального ряду демонстрували збільшення альвеолярно-капілярної дифузії. Між тим, найбільший приріст DLCO отримано у хворих на мітральну недостатність, що отримували "Ліпін" і "Ліпофлавіон".

За даними статистики, в Україні смертність через ХОЗЛ (41,2 на 100 000 населення) в 3,2 рази перевищує смертність від пневмонії (12,8 на 100 000 населення) і в 34 рази - смертність при бронхіальній астми (1,2 на 100 000 населення) [2].

Серед супутніх захворювань у хворих на мітральні вади серця, ХОЗЛ займає 5-6-е місце. Взаємні стосунки мітральних вад серця з патологією бронхолегеневої системи є багатогранними, вони носять системний характер і найчастіше формуються за принципом зворотного зв'язку. Вважається, що з одного боку при мітральних вадах серця виникає гіпертензія малого кола кровообігу, а, з іншого, наявність ХОЗЛ - сприяє погіршенню процесів дифузії газів [5]. Виникає складний багатфакторний патологічний процес, який сприяє прогресуванню захворювань за принципом зворотного зв'язку.

В останні роки значно збільшився інтерес дослідників до вивчення такої сукупної патології. Це обумовлено не тільки лідируючими позиціями цих захворювань за розповсюдженістю, інвалідністю і смертністю, але і спільністю взаємно обтяжуючих патогенетичних механізмів і відсутністю чітко визначених принципів лікування такої сукупної патології.

Ліпосоми - це мікроскопічні, заповнені рідиною сферичні частки, мембрана (оболонка) яких складається з молекул тих же природних фосфоліпідів, що і клітинні мембрани. Водорозчинні (гідрофільні) лікарські речовини можуть бути поміщені у внутрішній водний простір ліпосом, а жиророзчинні (гідрофобні) - в біслоюну ліпідну мембрану.

Ліпосоми знаходять все більше визнання в світі як перспективні носії лікарських речовин, оскільки згідно з результатами багаточисельних клінічних випробувань ліки, що вводяться у складі ліпосом, ефективніші і менш токсичніші, ніж засоби, що вживаються у вільному вигляді [10]. При парентеральному введенні розподіл ліпосом в організмі залежить від складу

ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул і іmobilізованих в них речовин. Так, наприклад, після підшкірного введення більшість ліпосом депонуються в місці ін'єкції і елімінується звидти переважно лімфогенним шляхом. Таким чином, місцеве введення ліпосомальних препаратів є оптимальним способом їх доставки в регіонарні лімфовузли. При внутрішньо м'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату в місці введення. Швидкість елімінації їх з депо залежить від розміру і властивостей ліпосом і складає від декількох годин (дрібні ліпосоми) до декількох днів (великі ліпосоми) [9]. Дрібні біслоїні ліпосоми на відміну від великих набагато швидше проникають в кровеносне русло, що вказує на обмежену здатність великих ліпосом проходити через капіляри і мембрани судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровотоку повільніше, ніж великі [8].

Зараз в Україні використовують для лікування сукупної кардіо-пульмональної патології, ХОЗЛ і хронічного легеневого серця використовують дві форми ліпосомальних препаратів - "Ліпофлавон" і "Ліпін". Останній містить фосфатиділхолін, що входить до складу сурфактантів. Фосфоліпіди є одними з препаратів, що захищають структуру базальної мембрани, механізм дії яких пов'язаний із включенням у біомембрани поліненасиченого фосфатиділхоліну, здатного відновлювати структуру й функцію ушкоджених біоструктур [7]. Метою застосування їх при кардіопульмональній патології є активізація трансальвеолярного транспорту газів, зменшення ознак гіпоксемії, збільшення активності антибіотиків, стимуляція синтезу сурфактантів [5].

Висновки

1. У хворих на мітральні вади серця ревматичної етіології порушуються процеси легеневого кровообігу, що проявляється погіршенням процесів дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Тяжкість цих порушень пропорційна ступеню тяжкості мітрального стенозу.

2. Традиційне лікування не впливає на величину показника дифузії газів. Навпаки, використання ліпосомальних препаратів

"Ліпін" і "Ліпофлавон" сприяє зростанню DLCO, що більшою мірою відбувається у пацієнтів з мітральною недостатністю або комбінованою вадою серця з переважанням недостатності. У хворих з мітральним стенозом або комбінованою мітральною вадою з переважанням стенозу зростання DLCO відбувалося меншою мірою. В подальшому доцільно провести дослідження впливу ліпосомальної терапії на альвеолярно-капілярну проникність газів у хворих різних вікових категорій на ревматичні вади серця і ХОЗЛ.

Література

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2007. - № 2. - С. 104-116.
2. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2008. - № 1. - С. 5-13.
3. Амосова Е.Н. Внутренняя медицина / Е.Н. Амосова, О.Я. Бабак. - Киев : Фундаментальный учебник, 2008. - Т. 1. - 1064 с.
4. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией / Л.И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. - 2005. - №13 (10). - С. 672-675.
5. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease / J.M. Anto, P. Vermeire, J. Vestbo, J. Sunyer // Eur. Respir. J. - 2001. - Vol. 17. - P. 982-994.
6. Inflammatory markers in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease / U.M. Breland, I. Hollan, K. Saatvedt [et al.] // Rheumatology. - 2010. - Vol. 15. - P. 14-17.
7. Li Y. Q. Retrospective analysis of 125 cases of pregnancies complicated by rheumatic heart disease / Y.Q. Li, Y.H. Yu, J. Zhou, X. Xia // Nan. Fang. Yi. Ke Da Xue Xue Bao. - 2010. - Vol. 30(2). - P. 308-10.

8. *Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusi // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 28. - P. 1245-1257.*

9. *Preoperative respiratory training for a patient with chronic obstructive pulmonary disease undergoing redo mitral valve replacement / T. Choh, S. Suzuki, Y. Isomatsu [et al.] // Kyobu Geka. - 2009. - Vol. 62(9). - P. 786-789.*

10. *Sharma S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in India / S. Sharma // J. Indian. Med. Assoc. - 2009. - Vol. 107 (9). - P. 611-613.*

Резюме

Смірнова Я.Ю. *Зміни альвеолярно-капілярної проникності газів на тлі застосування ліпосомальної терапії у хворих на мітральні ревматичні вади серця з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.*

У хворих на мітральні вади серця ревматичної етіології з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень порушуються процеси легеневого кровообігу у вигляді погіршення процесів дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Тяжкість цих порушень пропорційна ступеню виразності мітрального стенозу. Застосування стандартного комплексу лікарських засобів практично не впливає на величину показника дифузії газів. Навпаки, використання ліпосомальних препаратів сприяє зростанню DLCO, що більшою мірою відбувається у пацієнтів з мітральною недостатністю або комбінованою вадою серця з переважанням недостатності. У хворих на мітральний стеноз або комбіновану мітральну ваду з переважанням стенозу приріст DLCO відбувся меншою мірою.

Ключові слова: ліпосомальні препарати, альвеолярно-капілярна проникність, мітральні ревматичні вади серця, ХОЗЛ.

Резюме

Смирнова Я.Ю. *Изменения альвеолярно-капиллярной проницаемости газов на фоне применения липосомальной терапии у больных митральными ревматическими пороками сердца с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких.*

У больных митральными ревматическими пороками сердца с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких нарушаются процессы легочного кровообращения в виде ухудшения про-

цесов дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Тяжкість цих порушень пропорційна ступеню вираженості мітрального порока. Применение стандартного комплексу лекарственных средств практически не влияет на величину показателя дифузії газів. Напротив, использование липосомальных препаратов способствует увеличению DLCO, что в большей степени наблюдается у пациентов с митральной недостаточностью или комбинированным митральным пороком сердца с преобладанием недостаточности. У больных с митральным стенозом или комбинированным митральным пороком с преобладанием стеноза наблюдали менее существенный прирост DLCO.

Ключевые слова: липосомальные препараты, альвеолярно-капиллярная проницаемость, митральные ревматические пороки сердца, ХОЗЛ.

Summary

Smirnova Ya.Yu. *Change alveolar-capillary penetrability for gass background application liposomal drugs on patients with mitral rheumatic valvular disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease.*

For patients with mitral valvular disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiation processes of a pulmonary circulation in the form of deterioration of processes of diffusion of gass through an is alveolar-capillary diaphragm. Gravity of these disturbances is proportional to gravity mitral a stenosis. Application of the standard complex of medical products practically does not influence value of an index of diffusion of gass. On the contrary, usage liposomal drugs contributes in ascending DLCO, that in a larger degree is watched for patients with mitral regurgitation or combined with predominance of regurgitation. For patients with mitral a stenosis or combined mitral valvular disease with predominance of a stenosis watched not intensive increase DLCO.

Key words: liposomal drugs, alveolar-capillary penetrability, mitral valvular disease, COPD.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.М.Колчин