

## АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭКСПИРАТОВ И КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Володкина

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

### Введение

Проблема хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) занимает одно из ведущих мест в клинической медицине, что обусловлено значительным повсеместным ростом распространенности заболевания [1, 2]. В настоящее время ХОЗЛ страдает до 5% взрослой популяции, а смертность при нем продолжает увеличиваться [3-5]. К наиболее актуальным задачам терапевтической науки в целом и пульмонологии, в частности, относится разработка медицинских технологий, повышающих качество диагностики и лечения ХОЗЛ [6, 7]. Для раннего выявления отдельных вариантов течения ХОЗЛ используются физико-химические исследования конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотки крови, но их клинико-патогенетическая значимость остается невыясненной [8-11]. Целью и задачами данной работы стала оценка адсорбционно-реологических свойств (АРС) экспиратов и сыворотки крови у больных ХОЗЛ на фоне лечения.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 57 мужчин в возрасте 33-62 лет (в среднем  $46,6 \pm 0,93$  лет). Длительность заболевания составила 5-29 лет ( $13,8 \pm 0,60$  лет). Тяжелая форма ХОЗЛ констатирована в 47,4% наблюдений. Больным проводили спиропневмотахографию (аппарат "Master-Scope-Jaeger", Германия), электрокардиографию (аппарат "Fukuda Denshi Cardimax-FX326", Япония) и эхокардиографию (аппарат "SSA-270A-Toshiba", Япония). Выполнена межфазная тензиореометрия экспиратов и сыворотки крови с помощью анализа формы осесимметричных капель (компьютерный тензиометр "ADSA-Toronto", Германия-Канада) [12, 13]. Компьютер определял точки, соответствующие поверхностному натяжению в бесконечном времени ( $\sigma$ ), угол наклона ( $\lambda$ ) и фазовый угол тензиограмм ( $\mu$ ). В наших

исследованиях использовалась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при  $t=1200$  сек) с определением модуля вязкоэластичности ( $\epsilon$ ). После расширения капли статическое (равновесное)  $\sigma$  медленно релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. Время релаксации ( $\tau$ ) характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние. Высчитывали соотношения  $\sigma$ ,  $\epsilon$ ,  $\tau$  экспиратов и крови (соответственно  $k$ ,  $\omega$ ,  $\psi$ ).

Все пациенты получали бронхолитики – антихолинергический препарат ипратропиум-бромид (атровент) в дозе 2 вдоха 3 раза/сут на фоне  $\beta_2$ -агонистов или метилксантинов. В связи с активностью заболевания 84,2% от числа больных в комплексном лечении назначали антибиотики (аминопенициллины, тетрациклины, фторхинолоны), а при признаках недостаточности кровообращения вследствие легочного сердца применяли силденафил, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл, периндоприл) и диуретики (фуросемид, индапамид). У 40,4% обследованных использовали стимулятор синтеза легочного сурфактанта амброксол (лазолван), который применяли по 45 мг/сут.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica-Stat-Soft", США). Оценивали средние значения ( $M$ ), стандартные ошибки ( $m$ ), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента ( $t$ ), Уилкоксона-Рао и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

### Полученные результаты и их обсуждение

Оценка результатов терапии при повторном обследовании больных проведена спустя 2-3 недели (в среднем через  $16,2 \pm 0,85$  дней). У 29,8% от числа пациентов эффект от проведенных лечебных мероприятий отсутствовал, у 63,2% человек отмечено улучшение, а у 7,0% – значительное улучшение. Под «значительным улучшением» мы понимали исчезновение жалоб больных и добавочных дыхательных шумов, нормализацию температуры тела, восстановление показателей спирографии и пневмотахографии при улучшении параметров гемодинамики малого круга кровообращения.

На эффективность терапии оказывали слабое влияние возраст пациентов, длительность заболевания, наличие исходной обструкции

и рестрикции при спирографическом исследовании. Вместе с тем, результаты лечения зависели от наличия гипертрофии правого желудочка ( $p=0,034$ ) и правого предсердия ( $p=0,032$ ), показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ( $p=0,013$ ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ) ( $p=0,007$ ) и соотношения ОФВ к жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ( $p=0,011$ ). Установлены прямые корреляционные связи эффективности лечения с исходными показателями ФЖЕЛ ( $p=0,006$ ) и ОФВ ( $p=0,005$ ), а обратные – с размерами правого желудочка ( $p=0,014$ ) и правого предсердия ( $p=0,014$ ).

Таблица

АРС биологических жидкостей при ХОЗЛ до и после лечения ( $M \pm m$ )

Жидкость	Показатели	Этап обследования		Отличия этапов	
		до лечения	после лечения	t	p
Экспират	$\sigma$ , мН/м	52,2 $\pm$ 1,35	51,7 $\pm$ 0,96	0,25	0,796
	$\varepsilon$ , мН/м	41,9 $\pm$ 1,52	40,3 $\pm$ 0,98	0,87	0,609
	$\tau$ , сек	753 $\pm$ 85,1	758 $\pm$ 116,0	0,03	0,972
	$\mu$ , мН/м <sup>-1</sup> хсек <sup>1/2</sup>	355 $\pm$ 27,8	365 $\pm$ 22,9	0,27	0,785
	$\kappa$ , о.е.	1,11 $\pm$ 0,030	1,08 $\pm$ 0,024	0,93	0,644
	$\omega$ , о.е.	1,06 $\pm$ 0,061	0,92 $\pm$ 0,031	2,06	0,041
	$\psi$ , %	75,9 $\pm$ 11,90	59,8 $\pm$ 5,51	1,23	0,220
Кровь	$\sigma$ , мН/м	46,7 $\pm$ 0,27	48,7 $\pm$ 0,30	4,81	<0,001
	$\lambda$ , мН/м <sup>-1</sup> хсек <sup>1/2</sup>	22,9 $\pm$ 0,52	18,9 $\pm$ 0,68	4,68	<0,001
	$\mu$ , мН/м <sup>-1</sup> хсек <sup>1/2</sup>	142 $\pm$ 6,0	130 $\pm$ 4,5	1,67	0,097
	$\varepsilon$ , мН/м	41,1 $\pm$ 1,40	44,7 $\pm$ 0,93	2,08	0,039
	$\tau$ , сек	318 $\pm$ 20,2	248 $\pm$ 9,9	3,13	0,003

Отмечено влияние амброксола на результаты лечения больных ( $p=0,043$ ), чего не выявлено в отношении антибиотиков. Если амброксол оказывал воздействие на интегральные АРС КВВ ( $p=0,046$ ), но не крови, то антибиотики вообще не влияли на параметры межфазной тензиореометрии обеих биологических жидкостей. Эффективность терапевтических мероприятий имела негативные корреляционные связи с исходными параметрами  $\mu$  ( $p=0,008$ ) и  $\varepsilon$  ( $p=0,003$ ) экспиратов, а также  $\sigma_{0,01}$  ( $p=0,012$ ),  $\sigma_1$  ( $p=0,022$ ) и  $\mu$  ( $p=0,011$ ) сыворотки крови.

По данным ANOVA/MANOVA, результаты лечения оказывали влияние на АРС и КВВ ( $p=0,006$ ), и сыворотки крови ( $p=0,005$ ). Как видно из таблицы, в процессе проведенной терапии зарегистрировано уменьшение на 13,2%  $\omega$  экспиратов и на 22,0%  $\tau$  крови. При

этом происходило достоверное повышение на 1,0% поверхностного натяжения сыворотки при  $t=1$  сек и на 4,4% при  $t=100$  сек, а также на 4,3% ее равновесной межфазной активности, что снижало на 17,5% параметры  $\lambda$  данной биологической жидкости.

На основании полученных данных мы считаем, что биофизическими параметрами при прогнозировании дальнейшей эффективности лечебных мероприятий у больных ХОЗЛ могут быть  $\varepsilon$  КВВ и  $\tau$  крови. Показатели  $\varepsilon$  экспиратов экспиратов менее 40 мН/м (<M-3m исходных) и повышение  $\tau$  крови более 5 минут (>M+3m) относятся к прогнозпозитивным в отношении дальнейшего лечения, а значения  $\varepsilon$  и  $\lambda$  соответственно более 45 мН/м и менее 250 сек – к прогнознегативным.

#### Выводы

1. Положительные результаты лечения с использованием бронхолитиков на фоне  $\beta_2$ -агонистов или метилксантинов, антибиотиков, амброксола, силденафила, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков констатируются у 70% от числа больных ХОЗЛ.

2. Эффективность терапевтических мероприятий при ХОЗЛ ухудшают наличие гипертрофии правого желудочка и правого предсердия, выраженные изменения исходных показателей бронхопроходимости, а также параметров  $\mu$  тензиореограмм и  $\varepsilon$  КВВ,  $\sigma$  и  $\tau$  сыворотки крови.

3. Применение стимулятора синтеза легочного сурфактанта амброксола повышает результаты лечения, способствуя восстановлению АРС респираторной влаги.

4. Критериями при прогнозировании дальнейшей эффективности терапии у больных ХОЗЛ являются  $\varepsilon$  экспиратов и  $\tau$  сыворотки крови.

#### Литература

1. Anzueto F. Acute exacerbations of chronic bronchitis: fluoroquinolone clinical trial review / F. Anzueto // *Infect. Med.* - 2009. - Vol. 16, № 1. - P. 32-40.
2. Leweczuk J. Chronic obstructive lung disease: does accompanying arrhythmia have and clinical significance? / J. Leweczuk, K. Wrabec, P. Piszko // *Kardiol. Pol.* - 2012. - Vol. 37, № 11. - P. 301-305.
3. Connors A.F. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease / A.F. Connors, N.V. Dausson, S. Thomas // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 154. - P. 1067-1083.
4. Madison J.M. Chronic obstructive pulmonary disease / J.M. Madison, R.S. Irwin // *Lancet.* - 2008. - Vol. 352. - P. 467-473.

5. Barnes P.J. Chronic obstructive lung disease / P.J. Barnes, J.M. Madison, R.S. Irwin // *N. Engl. J. Med.* - 2010. - Vol. 4. - P. 269-281.

6. Figueras M. Et coste de la enfermedad pulmonar obstructiva cronica en Espana / M. Figueras, M. Brosa, R. Gisbert // *Rev. Esp. Farmacoeconom.* - 2012. - Vol. 5, № 11. - P. 33-43.

7. Lanser K. Hemorheology in chronic lung diseases / K. Lanser // *Clin. Hemorheol.* - 2012. - Vol. 4, № 4. - P. 67-74.

8. Пульмонология / С.Б. Арбузова, Ю.В. Думанский, Г.А. Игнатенко [и др.] // *Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине: Сб. статей.* - Донецк: Донеччина, 2011. - С. 184-231.

9. Адсорбционно-реологические исследования при респираторной патологии / Под ред. Г.А. Игнатенко. - Донецк: Донеччина, 2012. - 350 с.

10. Amirkhanian J.D. The influence of pH on surface properties of lung surfactants / J.D. Amirkhanian, T.A. Merritt // *Lung.* - 2005. - Vol. 173, № 4. - P. 243-254.

11. Gunter A. Alterations of biochemical and biophysical surfactant properties in interstitial lung diseases / A. Gunter, R. Schmidt, U. Meier // *Appl. Cardio-pulm. Pathophysiol.* - 2009. - Vol. 5, № 3. - P. 46-47.

12. Сияченко О.В. Новый метод изучения физико-химических свойств конденсата влаги выдыхаемого воздуха / О.В. Сияченко, В.Н. Казаков, В.Б. Файнерман // *Укр. пульмонолог. журн.* - 2000. - Т. 30, № 4. - С. 32-34.

13. Казаков В.Н. Динамическая межфазная тензиометрия - новый метод изучения биологических жидкостей человека: используемая техника / В.Н. Казаков, Р. Миллер, О.В. Сияченко // *Вестн. нов. мед. технол.* - 2007. - Т. 4, № 4. - С. 100-103.

#### Резюме

**Володкина Н.О.** Адсорбційно-реологічні властивості експіратів та крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в процесі лікування.

Позитивні результати лікування з використанням бронхолітиків на тлі  $\beta_2$ -агоністів або мейлксантинів, антибіотиків, амброксолу, силденафілу, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретиків констатуються у 70% від числа хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Ефективність терапевтичних заходів погіршують зміни параметрів фізичного кута тензіограм і в'язкоеластичності конденсату повітря, що видихується, статичного (рівноважного) поверхневого натягу й релаксації крові. Застосування амброксолу поліпшує результати лікування, сприяючи відновленню адсорбційно-реологічних властивостей експіратів, а критеріями при прогнозуванні подальшої ефективності терапії є в'язкоеластичність респіраторної вологи та релаксація крові.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, експірат, кров, адсорбція, реологія, лікування.

#### Резюме

**Володкина Н.А.** Адсорбционно-реологические свойства экспиратов и крови у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в процессе лечения.

Положительные результаты лечения с использованием бронхолитиков на фоне  $\beta_2$ -агонистов или метилксантинов, антибиотиков, амброксола, силденафила, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков констатируются у 70% от числа больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Эффективность терапевтических мероприятий ухудшают изменения параметров фазового угла тензиореограмм и вязкоэластичности конденсата выдыхаемого воздуха, статического (равновесного) поверхностного натяжения и релаксации крови. Применение амброксола улучшает результаты лечения, способствуя восстановлению адсорбционно-реологических свойств экспиратов, а критериями при прогнозировании дальнейшей эффективности терапии являются вязкоэластичность респираторной влаги и релаксация крови.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, экспират, кровь, адсорбция, реология, лечение.

#### Summary

**Volodkina N.A.** Adsorptive and rheological properties of expirates and blood at patients with chronic obstructive pulmonary disease during the treatment process.

Positive results of treatment with using of bronchodilators with  $\beta_2$ -agonists or methylxanthines, antibiotics, ambroxol, sildenafil, angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics are observed at 70 % of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The changes of parameters of the phase angle tenzioreogramm and viscoelasticity of exhaled air condensate. Static (equilibrium) surface tension and relaxation of the blood decrease the effect of therapeutic interventions. Using of ambroxol improves treatment outcomes, help to restore the adsorption-rheological characteristics of expirates. Viscoelasticity of respiratory liquid and relaxation of the blood are the criteria for predicting of future effectiveness of the therapy.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, expirate, blood, adsorption, rheology, treatment

**Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Иванова**