

УДК 616.24-092-078-037

М.А. Хасина, О.В. Швеи, С.И. Белоглазова, М.Ю. Хасина, С.А. Двинская

Владивостокский государственный медицинский университет

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, метаболизм легких, пневмония.

Конденсат выдыхаемого воздуха является органоспецифической жидкостью, отражающей структурно-функциональное состояние сурфактанта, системы его биогенеза и метаболической функции легких. По данным изучения конденсата получены показатели, характеризующие обмен липидов, углеводов, белков и минералов в легком в условиях нормы и патологии. Это дает возможность получения углубленного патобиохимического представления о состоянии метаболических процессов в глубоких отделах респираторной системы и роли их в патогенезе легочных заболеваний при действии неблагоприятных факторов, поиска маркеров для диагностики, прогнозирования заболеваний и токсического повреждения легких.

Новые подходы к поиску и разработке альтернативных методов диагностики заболеваний легких (исследование индуцированной мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и пр.) разрабатываются на кафедре биохимии ВГМУ с 1989 г. Это достаточно информативные методы, которые отражают изменения в легких как на стадии развернутой патологии, так и на стадиях предболезни, ранних проявлений заболевания, этапах реконвалесценции и реабилитации. Перспективным в этом плане является исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), история изучения которого насчитывает уже не менее 20 лет. И хотя отечественными и зарубежными учеными накоплен здесь большой опыт, незавершенность исследований не позволяет ввести данный биологический материал и методы его исследования в «Номенклатуру клинико-лабораторных исследований, применяемых в целях диагностики болезней и слежения за состоянием здоровья пациентов в учреждениях Российской Федерации» [11].

Поверхностно-активная мембрана (сурфактант) и жидкость, выстилающие нижние отделы дыхательных путей, содержат в своем составе как нелетучие, так и испаряющиеся вещества [4, 10]. Многие из них являются продуктами клеточного метаболизма. Качественные и количественные изменения этих соединений, экспирируемых легкими, отражают состояние функций органа, в том числе метаболической, в условиях нормы и действия повреждающих факторов.

Нами создано устройство для сбора КВВ, с помощью которого можно получить достаточное для анализа количество жидкости [15]. Ранние наши работы были посвящены изучению липидного состава конденсата с целью анализа структурно-функционального состояния легочного сурфактанта. Сравнение жирнокислотного состава КВВ и сурфактанта секционного материала интактных легких людей ме-

тодом газожидкостной хроматографии показало их идентичность и доказало правомерность применения используемых нами методов [13, 20]. Исследование липидного экстракта выявило отчетливую динамику изменения состава КВВ в зависимости от выраженности воспалительного процесса и вида заболевания. У больных пневмонией, особенно со среднетяжелым течением, в сравнении с больными острым бронхитом, в КВВ увеличивается содержание холестерина, его эфиров, свободных жирных кислот, общих фосфолипидов и снижается — триглицеридов, пальмитиновой и стеариновой кислот. Эти изменения характеризуют интенсивность деструктивных процессов в сурфактантной системе легких при пневмонии. Клинико-биохимические сопоставления показали определенный параллелизм между морфологическими и функциональными изменениями при острой пневмонии [6, 8].

На основании данных о количественном изменении липидного компонента КВВ нами разработан доступный для каждого лечебного учреждения колориметрический метод оценки поверхностной активности конденсата, основанный на сольбилизации судана липидами [12, 19]. Снижение поверхностной активности конденсата показано при пневмонии в зависимости от объема воспалительного процесса в легком и его этиологии [3, 7, 21]. Но более значимо использование этого метода для прогнозирования пневмонии и выявления групп риска в определенных выборках населения. Значительное снижение поверхностной активности — до уровня, сравнимого с пневмонией, было установлено у лиц с перенапряжением и истощением регуляторных механизмов адаптации — призывников, сменивших климатогеографические условия. Показатель поверхностной активности конденсата у них составил $94 \pm 6,1$ усл. ед., в то время как у адаптированных — $154 \pm 7,2$ усл. ед. [15]. У большинства (80%) обследованных из данного контингента к концу полугодового пребывания в новых условиях была зарегистрирована острая пневмония.

Данный метод использован и для прогнозирования пневмонии в послеоперационном периоде у больных осложненными формами аппендицита [1, 2]. Минимальное значение показателя на 3-й и 5-е сутки после операции ($102,8 \pm 2,7$ и $96,7 \pm 2,1$ усл. ед.) в сравнении с контролем ($142 \pm 1,6$ усл. ед.) отмечено при гангренозно-перфоративной форме заболевания. Пневмония на 5-е сутки была диагностирована у 7 пациентов, имевших низкие значения поверхност-

ной активности КВВ (из 56 обследованных). Было изучено значение этого показателя в сочетании с определением в конденсате коллагеназной активности, уровня молочной и мочевой кислот, секреторного иммуноглобулина А и рекомендован набор тестов для определения групп риска развития болезней органов дыхания и обоснования объема мер первичной профилактики у юношей-подростков [23].

Изучению роли минерального обмена в патогенезе острого воспаления в легких посвящено сравнительное исследование содержания минеральных биоэлементов в КВВ, крови и волосах атомно-эмиссионным методом с использованием оптического спектрометра с индуктивно связанной плазмой Plasmaquant 110 (Германия). Установлено, что в КВВ в достаточных для анализа концентрациях присутствует 12 биоэлементов, доминирующими из которых оказались натрий, кальций и магний. При остром воспалении в легочной ткани значительно (на 50–100%) снижаются все показатели минерального обмена. Наиболее заметно уменьшается содержание хрома (на 95,8%), меди (на 95%) и стронция (на 93%). В плазме крови концентрация большинства биоэлементов возрастает, особенно цинка (в 4,5 раза) и меди (в 2,5 раза). Волосы отражают обмен биоэлементов только ретроспективно. Между содержанием в КВВ меди, марганца, цинка и кальция и продуктов перекисного окисления липидов зарегистрирована сильная корреляционная связь [18], что свидетельствует об участии этих биоэлементов в обеспечении антирадикальной защиты легких.

Не менее интересная информация получена при изучении метаболических функций легких, направленных на поддержание гомеостаза клеточных структур и сурфактантной системы. Был разработан новый способ определения в КВВ показателей обмена белков, углеводов, ферментативной активности с применением автоматического биохимического анализатора типа Cobas mira фирмы Hoffmann Le Roche (Австрия) [5, 14, 22]. Исследование биохимических параметров КВВ выявило, что разгар пневмонии сопровождается резким увеличением количества ферментов, общего белка и таких конечных продуктов метаболизма, как мочевина и мочевая кислота, что характеризует активность метаболизма и степень мембранодеструкции (табл. 1). Последнее подтверждается и значительным ростом показателей перекисного окисления (в 5–7 раз). Незначительное увеличение концентрации глюкозы и рост активности лактатдегидрогеназы (в 5,6 раза) является ответной реакцией легких на гипоксию.

В период разрешения пневмонии большинство исследуемых показателей стремится к нормализации. Однако сохраняются статистически достоверные изменения, показывающие, что в стадию разрешения легочной инфильтрации, даже при неосложненной

Табл. 1
Биохимический состав конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых и больных пневмонией ($M \pm m$)

Показатель ¹	Здоровые, n=50	Больные пневмонией, n=40	
		Фаза разгара	Фаза разрешения
АсАТ, ед./л	0,490±0,038	2,800±0,180 ²	1,382±0,160 ^{2,3}
АлАТ, ед./л	0,320±0,020	1,650±0,120 ²	0,697±0,093 ^{2,3}
ЛДГ, ед./л	2,200±0,10	12,500±0,89 ²	3,700±0,40 ^{2,3}
ГГТ, ед./л	0,394±0,010	1,460±0,100 ²	0,501±0,030 ³
ЩФ, ед./л	0,959±0,056	1,923±0,050 ²	1,110±0,120 ³
ОБ, г/л	0,230±0,020	0,670±0,050 ²	0,480±0,045 ^{2,3}
АБ, г/л	0,076±0,010	0,297±0,040 ²	0,158±0,030 ^{2,3}
МК, ммоль/л	0,004±0,0002	0,019±0,001 ²	0,008±0,0006 ²
ТГ, ммоль/л	0,093±0,001	0,206±0,010 ²	0,100±0,010 ³
ХС, ммоль/л	0,004±0,0003	0,013±0,001 ²	0,007±0,0005 ^{2,3}
М, ммоль/л	0,385±0,020	0,762±0,030 ²	0,334 ± 0,030 ³
ГЛ, ммоль/л	0,142±0,010	0,307±0,020 ²	0,180 ± 0,020 ³

¹АсАТ- аспаратаминотрансфераза; АлАТ- аланинаминотрансфераза; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ - щелочная фосфатаза; ОБ - общий белок; АБ - альбумин; МК - мочевая кислота; ТГ - триглицериды; ХС - холестерин; М - мочевина^{2,3}; ГЛ - глюкоза.

²Различия статистически значимы между фазами заболевания.

³Различия статистически значимы по сравнению со здоровыми.

пневмонии и клиническом выздоровлении пациентов, не происходит полной метаболической реабилитации [16]. Анализ КВВ может быть использован для оценки степени реабилитации бронхолегочной системы при неспецифических заболеваниях.

Воздействие неблагоприятных экологических факторов провоцирует патологические изменения в легких, прогнозирование которых с последующей адекватной профилактикой возможно по данным анализа КВВ. Наиболее яркими показателями повреждения метаболических функций легких при воздействии малых доз радиации в отдаленном пострадиационном периоде являются мочевая кислота, лактатдегидрогеназа, общий белок, уровень которых в КВВ возрастает в 5,4, 3 и 2 раза соответственно. Зарегистрировано увеличение объема перекисного окисления липидов и снижение степени антиоксидантной защиты. Полученные данные подтверждены экспериментально, было показано, что наряду с изменением биохимических показателей определяются выраженные морфологические изменения в легочной ткани, главным образом связанные с поражением сосудов микроциркуляторного русла и пневмосклерозом [24].

Нарушения метаболических функций легких на фоне наркотической интоксикации характеризуются по данным анализа КВВ значительной активацией процесса перекисного окисления липидов и снижением антирадикальной активности. Изученные особенности сопоставимы с таковыми при пневмонии у лиц с наркотической зависимостью [9]. Наиболее

Таблица 2

Перекисное окисление липидов—антирадикальная активность в КВВ здоровых лиц с наркотической зависимостью в период острой интоксикации (I) и больных пневмонией на фоне наркотической зависимости в разгар заболевания (II), Д/мл (M±m)

Показатель	Здоровые (n=40)	I (n=30)	II (n=39)
<i>Нейтральные липиды</i>			
Диеновые конъюгаты	0,047±0,003	0,254±0,025 ¹	0,879±0,060 ²
Кетодиены, сопряженные триены	не опр.	0,127±0,011 ¹	0,931±0,067 ²
<i>Полярные липиды</i>			
Диеновые конъюгаты	0,064±0,003	0,295±0,025 ¹	1,070±0,150 ²
Кетодиены, сопряженные триены	не опр.	0,249±0,023 ¹	0,521±0,035 ²
<i>Антирадикальная активность</i>	0,021±0,001	0,013±0,0009 ¹	0,017±0,0009 ²

¹ Различие между здоровыми и группой I статистически значимо.

² Различие между группами I и II статистически значимо.

значимыми маркерами критических нарушений метаболизма здесь являются первичные (диеновые конъюгаты) и вторичные (кетодиены, сопряженные триены) продукты перекисного окисления липидов фракции нейтральных липидов, первичные продукты перекисного окисления липидов фракции полярных липидов (табл. 2). Так, количество первичных продуктов перекисного окисления во фракции нейтральных и полярных липидов увеличилось в 18,7 и 16,7 раза [17].

Для выявления связи между пневмонией у лиц с наркотической зависимостью и метаболическими изменениями в легких при наркотической интоксикации проведен корреляционный анализ. Установлена прямая сильная связь пневмонии с первичными и вторичными продуктами перекисного окисления в нейтральных липидах и аналогичными показателями во фракции полярных липидов, прямая умеренная — с показателем антирадикальной активности. Результаты работы дают основания рассматривать данные показатели в качестве факторов, способствующих формированию пневмонии у лиц с наркотической зависимостью. На основе статистического анализа построено уравнение регрессии, связывающее зависимую переменную (в нашем случае пневмонию у лиц с наркотической зависимостью) с независимыми переменными — изучаемыми параметрами метаболизма у лиц с наркотической зависимостью:

$$Y=0,61+0,39 \times X_1+0,41 \times X_2+0,33 \times X_3,$$

где Y — прогнозируемое значение параметра-отклика, так называемый индекс прогнозирования пневмонии у лиц с наркотической зависимостью (в нашем исследовании значение параметра-отклика принято за 2 балла), X — значение изучаемых факторов.

Согласно полученной модели наибольшее влияние на формирование пневмонии имеют первичные (X₁) и вторичные (X₂) продукты перекисного окисления во фракции нейтральных липидов и первичные продукты во фракции полярных липидов (X₃).

Проведен расчет показателя прогнозирования пневмонии для лиц с наркотической зависимостью

в период острой интоксикации (Y₁=0,852±0,008), в ранней (Y₂=1,013±0,008) и поздней (Y₃=0,850±0,005) постабстинентный периоды. Максимальный риск развития патологии легких зарегистрирован в раннем постабстинентном периоде. К настоящему времени установлено, что пневмония формируется у 20% больных в указанный период при использовании ультрабыстрых методов детоксикации.

Построенная модель позволяет прогнозировать индивидуальный риск развития бронхолегочной патологии у лиц с наркотической зависимостью, формировать контингент риска из числа наркоманов в любом периоде заболевания, осуществлять адекватную профилактику и контролировать эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Отбор контингента для проведения профилактических мер следует проводить с учетом индивидуального коэффициента прогнозирования пневмонии, при его значениях больше 1,0. По нашим данным, у 19 пациентов из 30 обследованных в ранний постабстинентный период индивидуальный коэффициент прогнозирования превысил единицу.

Таким образом, исследование КВВ дает возможность получения углубленного патофизиологического представления о состоянии метаболических процессов в глубоких отделах респираторной системы и их роли в патогенезе заболеваний органа при действии неблагоприятных факторов, поиска маркеров для диагностики, прогнозирования заболеваний легких и их токсического повреждения.

Литература

1. Безуголова Н.В. *Функциональное состояние сурфактанта легких у здоровых и больных острой пневмонией* : дис.... канд. мед. наук. — Владивосток, 1992.
2. Безуголова Н.В., Хасина М.А., Гельцер Б.И. // *Симпозиум по биохимии липидов* : сб. резюме. — СПб, 1994. — С. 209.
3. Березовский В.А., Горчаков В.Ю. *Поверхностно-активные вещества легкого*. — Киев : Наукова думка, 1982.
4. Бестужева С.В. // *Тер. архив*. — 1995. — № 3. — С. 50-54.
5. Васькова Н.А. *Диагностическое значение биохимического тестирования конденсата выдыхаемого воздуха и жидкости бронхоальвеолярного лаважа при неспецифических заболеваниях легких* : дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1995.
6. Гельцер Б.И. // *Терапевтический архив*. — 1991. — №3.-С. 33-37.
7. Гельцер Б.И., Хасина М.А., Гусева Л.А., Собина М.А. // *Пробл. туберкулеза*. — 1990. — № 12. — С. 20-23.

8. Гельцер Б.И., Хасина М.А., Собина А.М. // *Тер. архив.* - 1990. - № 12. - С. 20-23.
9. Двинская С.А., Хасина М.А., Артюкова О.А., Горшеев А.Н. // *Тихоокеанский мед. журнал.* — 2003. — №2.-С. 70-71.
10. Курик М.В., Ролик М.В., Пархоменко Н.В. // *Врачебное дело.* - 1987. -№1.- С. 37-39.
11. Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований : приказ Министерства здравоохранения РФ № 64 от 21.02.2000 г.
12. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. // *Тер. архив.* - 1980. -№3.- С. 65-68.
13. Хасина М.А. Регионарная топография липидов легких и сурфактанта и ее связь с локализацией патологических процессов : дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 1989.
14. Хасина М.А., Васькова Н.А., Соболева И.В., Соломянникова Т.Ф. // *Пробл. туберкулеза.* — 2001. — М 5. - С. 25-27.
15. Хасина М.А., Гусева Л.А., Собина М.А., Гельцер Б.И. // *Военно-мед. журнал.* - 1989. -№7.-С. 43-44.
16. Хасина М.А., Двинская С.А., Белоглазова С.И. и др. // *Клинич. лаб. диагностика.* — 2004. — №5. — С. 15—17.
17. Хасина М.А., Двинская С.А., Белоглазова С.И., Панова А.Б. // *Клин. лаб. диагностика.* — 2002. — № 9. — С. 40.
18. Хасина М.Ю., Киселева В.И. // *Тихоокеанский мед. журнал.* - 2006. -№2.- С. 19-22.
19. Хасина М.А., Палагина М.В. // *Бюл. СО РАМН СССР.* - 1994. - № 1. -С. 45-49.
20. Хасина М.А., Палагина М.В. // *Бюл. СО РАМН СССР.* - 1994. - №1. -С. 25-29.
21. Хасина М.А., Палагина М.В., Гельцер Б.И. // *Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких.* — М. : Наука, 1998. - С. 180-239.
22. Хасина М.А., Швеиц О.В., Васькова Н.А. // *Патент РФ № 2154273, заявл. 07.06.1999 г., опубл. 10.08.2000 г.*
23. Цветкова М.М. *Факторы риска и прогнозирование развития респираторной патологии у юношей-подростков : дис.... канд. мед. наук.* — Хабаровск, 2007.
24. Швеиц О.В., Палагина М.В., Хасина М.А. и др. // *Дальневосточный мед. журнал.* — 1998. — № 2. — С. 23-26.

Поступила в редакцию 19.05.2008.

NEW APPROACHES TO STUDYING OF THE PATHOGENESIS, TO DIAGNOSTICS AND FORECASTING OF THE LUNG DISEASES

M.A. Hasina, O. V. Shvets, S.I. Beloglazova, M. Yu. Hasina, S.A. Dvinskaya

Vladivostok State Medical University

Summary — The condensate of exhaled air is organ-specific liquid reflecting structural functional condition of the surfactant, its biogenic system and metabolic lung function. According to research of the condensate the parameters describing lipid, carbohydrates, fibers and minerals exchange in lungs in conditions of norm and pathology are received. It shows the profound patho-bio-chemical representations about metabolic processes in deep departments of respiratory system and their role in pathogenesis of lung diseases at action of adverse factors, search of markers for diagnostics, forecasting of diseases and toxic lung damage.

Key words: condensate of exhaled air, lung metabolism, pneumonia.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 3, p. 75-78.

УДК616.5-002-092:617.52]:612.017.1

А.Д. Юцковский, Я.А. Юцковская, Н.В. Кусая, Е.В. Маслова, Н.Б. Метляева, Е.В. Наход

Владивостокский государственный медицинский университет

ДЕРМАТОЗЫ ЛИЦА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые слова: дерматозы лица, патогенез, иммунология.

Воспалительные заболевания кожи лица, с поражением пило-себорейного комплекса, вызывают активные изменения в локальном и общем иммунном статусе. Изучение иммунного и цитокинового статуса при дерматозах лица является одним из основных направлений научных исследований кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, проводимых совместно с кафедрой патофизиологии ВГМУ. Установлено, что воспалительная реакция при акне поддерживается иммунокомплексным и клеточно-опосредованным типами иммунных реакций. Паразитарные инфекции кожи вызывают депрессию клеточного и гуморального звена иммунитета. При розацеа преобладают преимущественно изменения гуморального иммунитета, в частности, наблюдается повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Обнаружены изменения соотношений про- и противовоспалительных цитокинов при данной патологии. Выявленные изменения обуславливают необходимость дальнейшего изучения и подбора иммунокорректирующих средств.

Существенной проблемой дерматокосметологии являются заболевания, связанные с изменениями кожи лица. Данная патология причиняет пациентам как физические, так и психосоциальные страдания, потенцируя стрессовую реакцию [11, 28]. Т.В. Раева [8] установила, что невротические соматоформные расстройства, связанные со стрессом, диагностированы у 56% дерматологических больных, у 32% подобных пациентов возникают аффективные расстройства преимущественно депрессивного характера, у 12% — расстройства личности и поведения в зрелом возрасте.

Я.А. Юцковская [29] интерпретирует качество жизни как понятие обобщающее, отражающее функциональное состояние человека в связи с болезнью, и подчеркивает, что у обследованных больных с тяжелыми формами угревой болезни показатель качества