

СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ ОКИСИ АЗОТА В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.В.Мартirosян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра внутренних болезней N1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: бронхиальная астма, легочная гипертензия, эхокардиография, окись азота, слюна

Легочная артериальная гипертензия часто осложняет течение хронических обструктивных заболеваний легких, в том числе и бронхиальной астмы (БА), приводя к развитию хронического легочного сердца, легочно-сердечной недостаточности и стойкой инвалидизации больных [21]. Поэтому изучение многогранного патогенеза данного синдрома и разработка методов комплексного лечения, направленных на снижение повышенного давления в малом круге кровообращения, по сей день представляют одну из наиболее актуальных проблем пульмонологии [2,8,10].

Как показали исследования последних лет, в патогенезе легочной гипертензии, развивающейся в условиях выраженных в той или иной степени бронхообструкции, гипоксемии и дисфункции правого и левого желудочков, существенное значение имеет нарушение функций сосудистого эндотелия легких, выражающееся в снижении продукции мощной вазодилаторной субстанции – эндотелиального расслабляющего фактора, одним из основных производных которого является окись азота (NO) [4,7]. Показано также, что в поддержании нормального уровня воздухопроводимости нижних дыхательных путей важную роль играет образование в полости носа и рта NO и ее аутоингалирование у больных с дыхательной недостаточностью [7]. Вместе с тем результаты исследований ряда авторов свидетельствуют, что ингаляция NO в смеси с кислородом у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких способствует снижению давления в легочной артерии и улучшению показателей насыщения крови кислородом [12,16,22].

К настоящему времени остаются неизученными многие вопросы, связанные с влиянием NO на ремоделирование легочных сосудов и функции правого и левого желудочков у больных неспецифическими за-

болеваниями легких, в том числе и БА, в условиях формирования легочной гипертензии.

Целью настоящего исследования явилось изучение сдвигов в содержании NO в слюне больных БА с различной тяжестью течения и выраженностью легочной гипертензии.

Материал и методы

Обследовано в фазе обострения 67 больных инфекционно-зависимой формой БА в возрасте 28–47 лет (40 мужчин, 27 женщин) с давностью заболевания от 4 до 7 лет и 17 практически здоровых лиц (12 больных поступили в стационар в астматическом статусе 1-й стадии, у 11 больных было легкое течение болезни, у 46 – среднетяжелое, у 10 – тяжелое).

Состояние сердечно-сосудистой системы больных во внеприступном периоде оценивали с помощью ультразвукового исследования на аппарате "Ultramark 5" фирмы ATL (США) с датчиком частотой 2,5 МГц из верхушечного, парастернального и субкостального доступов. При этом вычисляли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка, конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) левого желудочка, относительное изменение малой оси левого желудочка в период систолы (S), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), среднюю скорость кругового укорочения волокон миокарда (V_{cf}), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка. Методом доплер-эхокардиографии регистрировали транстрикуспидальный кровоток и определяли максимальную скорость раннего наполнения правого желудочка (V_e), максимальную скорость предсердного наполнения правого желудочка (V_a), а также их соотношение (V_e/V_a).

В слюне больных БА нами впервые определялось содержание конечного стабильного продукта окисления NO – нитрит-аниона (NO_2^-), образующегося в результате взаимодействия NO с водой. Для обнаружения NO_2^- использовали реактив Griess, содержащий равные объемы 0,1% N-(1-нафтил)-этилендиамин гидрохлорида, 1% сульфаниламида и 5% фосфорной кислоты, которые способствуют превращению NO_2^- в сиреневое азосоединение, имеющее максимум оптического поглощения при 545 нм [13]. Для исследования слюну собирали в специальные силиконизированные пробирки натошак после предварительного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Исследование проводили через 3–5 минут. Предварительного центрифугирования не проводили, а для очистки от инородных частиц (остатки пищи, губной помады и др.) слюну отфильтровывали через ватный тампон. Образцы очищенной смешанной слюны в объеме 50 мкл инкубировали в микроювете с равными объемами реагента Griess в течение 10 минут при 22°C, а затем определяли концентрацию NO_2^- , выраженную в мкМ, с помощью спектрофотометрического ридера (Microplate reader MRX). При этом использо-

вали калибровочную кривую стандартных растворов нитрита натрия в диапазоне концентраций от 10 до 1000 мкМ. Пациенты с выраженной кариозной и некариозной патологией зубов; с воспалительно-деструктивными изменениями в пародонте, а также курильщики в число обследуемых не включались.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием t-теста Стьюдента, U-теста Манна-Уитни и методом ранговой корреляции Спермана.

Результаты и обсуждение

Проведенные эхокардиографические исследования показали, что параллельно утяжелению течения БА нарастала выраженность легочной гипертензии и дисфункции правого и левого желудочков, достигая максимума у больных с тяжелой формой БА (табл. 1).

Таблица 1

Эхо- и доплер-эхокардиографические показатели у больных БА

Показатель	Группа обследованных			
	Контроль (n=17)	I (n=11)	II (n=46)	III (n=10)
СДЛА, мм рт. ст.	22,4±0,8	24,3±1,1	31,5±1,5	49,2±2,3 *
V_e , см/с	60,2±1,3	57,3±1,6	56,6±1,4 *	42,3±1,8 *
V_a , см/с	44,1±2,3	48,2±3,1	56,6±1,3 *	58,3±2,4 *
V_e/V_a	1,36±0,08	1,2±0,09	1,0±0,05 *	0,72±0,06 *
КДР правого желудочка, мм	15,8±1,4	15,5±1,2	19,7±1,5	29,4±1,3 *
Толщина МЖП, мм	8,6±0,3	9,5±0,2	9,7±0,5	12,9±0,3 *
КДР левого желудочка, мм	44,3±0,8	43,1±0,7	46,5±1,1	58,3±1,8 *
КСР левого желудочка, мм	29,4±1,0	28,3±1,3	29,6±1,0	44,7±2,0 *
S	33,6±2,4	34,3±3,1	36,4±2,0	23,3±2,9 *
V_{ef} , см/с	0,91±0,02	0,94±0,03	0,98±0,01	0,8±0,04 *
ФВ, %	63±3	61,5±4,6	60,6±6	51,3±5,0 *

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: I группа – больные БА легкой степени тяжести, II группа – средней тяжести, III группа – тяжелой; * – достоверность различий показателей групп больных и здоровых (контроль) ($P < 0,05$).

Как видно из табл. 1, у обследованных больных I и II групп отмечалась тенденция к повышению СДЛА, однако достоверное его повышение по сравнению с контролем имело место лишь у больных III группы. Результаты доплеровского исследования трансстрикуспидального

кровотока свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции правого желудочка, выражающейся в постепенном снижении величины соотношения V_c/V_a вследствие нарушения релаксации стенок правого желудочка и перераспределения наполнения желудочка в пользу предсердного компонента. Диастолическая дисфункция сопровождалась нарастанием дилатации правого желудочка и утолщением МЖП. Относительные показатели систолической функции левого желудочка (S , V_{cf} , $ФВ$) достоверно ($P < 0,05$) понижались у больных БА III группы.

Результаты изучения сдвигов в содержании нитрита в слюне приведены в табл. 2, откуда следует, что в межприступном периоде у больных I, II и III групп имело место повышение нитрита по сравнению с контролем, наиболее выраженное у больных БА среднетяжелого течения. В период астматических приступов в условиях резкого нарастания бронхиальной обструкции и гипоксемии у больных I группы уровень нитрита достоверно ($P < 0,05$) повышался на 119% по сравнению с межприступным периодом, у больных II группы – на 28%, тогда как у больных III группы, наоборот, – понижался на 38,6%. Примечательно, что у больных БА в астматическом статусе также понижалось содержание нитрита в слюне, достигая критически низкой отметки (табл. 2).

Таблица 2

Содержание нитрита в слюне больных БА

Группа обследованных	Число обследованных	Нитрит, $мкМ$	Различие между показателями межприступного и приступного периодов, %
I (11)			
Межприступный период	11	130,1±20,5	
Приступ	11	284,8±25,4 *	+119
II (46)			
Межприступный период	40	348,3±30,4 *	
Приступ	37	446,0±38,5 *	+28
III (10)			
Межприступный период	10	208,5±26,7 *	
Приступ	10	128,0±35,5	-38,6
Больные в астматическом состоянии I стадии	12	30,4±9,2	
Контроль	17	93,4±8,3	

Проведенное изучение корреляционной взаимосвязи между содержанием нитрита в слюне больных БА I, II и III групп в межприступном периоде и эхокардиографическими показателями свидетельствует о том,

что нарастание уровня легочной гипертензии находится в тесной связи с уровнем NO в слюне у больных тяжелой формой БА (табл. 3).

Как видно из приведенных данных, у больных II и III групп тесная достоверная связь отмечалась между уровнем нитрита и одним из наиболее информативных показателей диастолической функции правого желудочка — соотношением V_e/V_a . Следует также отметить о наличии у больных тяжелой формой астмы связи между содержанием нитрита в слюне, с одной стороны, и КДР правого и левого желудочков, — с другой, указывающей на роль NO в поддержании определенного уровня сократительной функции обоих отделов сердца в условиях выраженной легочной гипертензии и дилатации полостей сердца.

Таблица 3

Коэффициент корреляции (r) между эхокардиографическими показателями и содержанием нитрита в слюне у больных БА

Показатель	Группа обследованных		
	I (n=11)	II (n=46)	III (n=10)
СДЛА, мм рт. ст.	0,24	- 0,5	-0,88 *
V_e , см/с	0,27	0,73 *	0,82 *
V_a , см/с	0,35	-0,43	-0,77 *
V_e/V_a	0,15	0,7 *	0,82 *
КДР правого желудочка, мм	0,23	0,53	-0,75 *
Толщина МЖП, мм	-0,05	-0,3	-0,6
КДР левого желудочка, мм	-0,05	-0,48	-0,73 *
КСР левого желудочка, мм	-0,15	-0,23	-0,51
S	0,05	0,33	0,77 *
V_{cf} , см/с	0,15	0,25	0,7
ФВ, %	0,23	0,48	0,66

Представленные данные о сдвигах нитрита в слюне больных БА, осложненной легочной гипертензией, на наш взгляд, следует рассматривать с позиций концепции общего адаптационного синдрома, в развитии и течении которого ключевую роль играет состояние баланса между стресс-реализующими и лимитирующими системами. В этой связи отмеченное нами повышение синтеза NO в организме больных БА легкой и средней тяжести, выраженное в период приступов, можно объяснить потребностью организма, находящегося в условиях гипоксического стресса, в активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, на которую NO

оказывает прямое индуцирующее влияние [19]. Наряду с этим, защитное действие оптимально повышенного уровня NO заключается в расслабляющем действии NO на спазмированную гладкую мускулатуру бронхов и сосудов малого круга кровообращения [17], что, в свою очередь, отражается на систолической и диастолической функциях правого и левого желудочков сердца, являющегося одним из реализующих звеньев стресс-реакции.

Известно, что синтез NO является защитной реакцией, которая может охватить весь организм, о чем свидетельствует обнаружение индуцибельной изоформы синтазы NO практически во всех органах и клетках [3]. Установлено участие NO в различных стресс-реакциях, процессах воспаления и иммунного ответа, развитии бронхиальной гиперреактивности, а также взаимосвязь функционирования NO и эйкозаноидов, интерлейкина-1, других цитокинов и супероксидного анион-радикала [5,14,15,20]. При этом активация синтазы NO, в частности ее индуцибельной изоформы, может происходить под влиянием липополисахаридов микробов, фактора некроза опухоли, гамма-интерферона, провоспалительных интерлейкинов и, что очень важно, активных форм кислорода [6,9]. Последние, как известно, усиливают перекисное окисление липидов мембран, необходимое для активации клеточного метаболизма в острой фазе адаптации организма к стрессовым факторам, в том числе и гипоксии [1]. У обследованных нами больных тяжелой формой БА и в астматическом статусе имело место понижение уровня NO в слюне, что, по-видимому, связано с гипервентиляцией, приводящей к удалению из верхних дыхательных путей и полости рта NO, а также истощением клеток, продуцирующих данный медиатор в условиях воздействия сверхсильного стрессового фактора. Следует особо отметить, что в этих условиях утяжеления бронхообструкции и значительного повышения давления в легочной артерии наиболее выражена потребность организма в NO, являющегося одним из основных модуляторов функций сердечно-сосудистой системы [18], дефицит которого возможно пополнить введением его извне с помощью ингаляций.

Таким образом, отмеченные сдвиги уровня нитрита в слюне больных БА, связанные в первую очередь с изменениями продукции NO в верхних дыхательных путях и полости рта, можно рассматривать как отражение гипоксического стресса, развивающегося вследствие хронического воспаления дыхательных путей, синдрома бронхиальной обструкции, осложняющейся легочной гипертензией и ведущей к значительному понижению аутоингаляции NO. Исходя из результатов проведенных нами исследований, можно рекомендовать определение уровня нитрита в слюне для оценки выраженности бронхообструктивного синдрома и на основании отмеченных сдвигов корректировать схемы комплексной противовоспалительной и противоастматической терапии при БА.

Поступила 25.12.97

S. Վ. Մարտիրոսյան

Ուսումնասիրվել են թքի մեջ ազոտի օքսիդի քանակի տեղաշարժերը և սիրտ-անոթային համակարգի վիճակը վարակակախյալ բրոնխային ասթմայով 67 հիվանդի մոտ: Ցույց է տրված, որ ազոտի օքսիդի քանակի փոփոխությունները կապված են օբստրուկտիվ համախտանիշի և ձևավորվող թոքային հիպերթենզիայի արտահայտվածության հետ: Ծանր բրոնխային ասթմայի և ասթմային վիճակի դեպքում դիտվել է ազոտի օքսիդի քանակի զգալի նվազում՝ թոքային հիպերթենզիայի զարգացմանը զուգահեռ: Դրան հակառակ, բրոնխային ասթմայի թեթև ընթացքի դեպքում դիտվել է ազոտի օքսիդի քանակի զգալի ավելացում, հատկապես նոպաների ժամանակ: Եզրակացվել է, որ նշված տեղաշարժերը կապված են հետազոտվածների օրգանիզմում տեղի ունեցող սիրտ-անոթային և շնչական համակարգերի հարմարողական փոփոխությունների հետ:

Առաջարկվում է կիրառել թքի ազոտի օքսիդի քանակի հետազոտումը բրոնխային ասթմայով հիվանդների ախտորոշման համալիրում և հակաասթմային ու հակահիպերթենզիկ սխեմաների մշակման ժամանակ:

SHIFTS IN THE CONTENT OF NITRIC OXIDE IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA IN CONDITIONS OF PULMONARY HYPERTENSION
DEVELOPMENT

T. V. Martirosyan

The involvement of nitric oxide in the development of bronchial hyperresponsibility and pulmonary hypertension in bronchial asthma has been studied. Shifts of nitric oxide were assessed by measuring nitrite anion content in the saliva by Griess reaction in 67 patients with infection-dependent bronchial asthma. Besides this we have assessed level of pulmonary hypertension and the state of the left and right ventricles by echocardiography.

It has been shown that the level of nitrite in saliva depend on severity of bronchoobstruction. Significant increase of nitrite content has been revealed in patients with mild bronchial asthma, especially in active stage of disease. However, in patients with status asthmaticus the level of nitrite was significantly decreased. Based on the obtained data, we have suggested that changes of nitric oxide in saliva reflect the state of adaptive facilities of upper and lower respiratory tracts and cardiovascular system in patients with bronchial asthma complicated with pulmonary hypertension. It is supposed that nitric acid produced in the upper respiratory tract and oral cavity and autoinhaled can lead to remarkable improvement in the course of asthma and pulmonary hypertension.

Findings of investigations allow us to conclude that determination of the level of nitrite in saliva in bronchial asthma patients may be used for diagnostic aims and elaboration of the alternative approach to antiasthmatic and antihypertensive treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аматуни В.Г., Нариманов М.З., Погосян Е.Ш. и др.* Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 29, 2, с. 111.
2. *Бримкулов Н.Н.* Тер. архив., 1987, 3, с. 47.
3. *Виноградов Н.А.* Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1997, 2, с. 6.
4. *Заволовская Л.И., Орлов В.А.* Пульмонология, 1996, 1, с. 62.
5. *Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю.* Бюл. exper. биол. и мед., 1997, 124, 10, с. 380.
6. *Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Манухина Е.Б. и др.* Бюл. эксп. биол. и мед., 1996, 121, 6, с. 634.
7. *Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И.* Тер. архив, 1997, 3, с. 68.
8. *Сабиров Дж.М., Насыров Ш.Н.* Мат. I конгресса пульмонологов и аллергологов Центральной Азии. Ташкент, 1994, с. 143.
9. *Тарасова Н.И., Микоян В.Д., Ванин А.Ф.* Бюл. exper. биол. и мед., 1996, 121, 4, с. 414.
10. *Файнберг И.Ф.* Мат. I конгресса пульмонологов и аллергологов Центральной Азии. Ташкент, 1994, с. 160.
11. *Bodis S., Haregewoin A.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 194, 347.
12. *Conti C.R.* Clin. Cardiol., 1994, 17, 5, p. 227.
13. *Ding A.H., Nathan C.F., Stuehr D.J. J.* Immunol., 1988, 141, p. 2407.
14. *Flak T.A., Goldman W.E.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 154, p. S202.
15. *Janabi N., Chabrier S., Tardieu M. J.* Immunol., 1996, 157, 5, p. 2129.
16. *Katayama Y., Higenbottam T.W., Diaz-de-Atauri M.J. et al.* Thorax., 1997, 52, 2, p. 120.
17. *Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. et al.* Lancet., 1994, 343, p. 133.
18. *Masini E., Gambassi F., Di-Bello M.G. et al.* Agents Actions., 1994, 41, C89.
19. *Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A.* Pharmacol. Rev., 1991, 43, p. 109.
20. *Nijkamp F.P., Folkerts G.* Clin. Exp. Allergy, 1994, 24, 10, p. 905.
21. *Rosival V.* Med. Hypotheses, 1990, 33, 1, p. 7.
22. *Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C. et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 155, 2, p. 526.

