

8. Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация / В. А. Бобров, В. Н. Чубучный, Ю. А. Иванив, В. И. Павлюк. — К., 1998. — 84 с.

9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та

лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — 3-тє вид., випр. і доп. — К., 2004. — 84 с.

10. Веревкина И. В., Точилкин А. И., Попова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и -S-S-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты // Современнe методы биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 223-231.

11. Мардарь А. И., Кладиенко Д. П. Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах // Лаб. дело. — 1986. — № 10. — С. 586-588.

УДК 616.24-008:616.379-008.64

О. А. Півоварова¹, Б. М. Маньковський²

СТАН СУРФАКТАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

¹Луганський державний медичний університет,

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

Вступ

Сурфактантна система легень представлена пневмоцитами 2-го типу, які є джерелом поверхнево-активних речовин (ПАР), а також мономолекулярною плівкою фосфоліпідів і протеїнів на альвеолярному епітелії [1–4]. Сурфактант легень — це антиателектичний фактор, який забезпечує прохідність дистальних відділів респіраторного тракту і захищає його від дії зовнішніх агентів [5; 6], забезпечує змочуваність поверхні поділу фаз. Як складова аерогематичного бар'єру він підтримує оптимальний рівень тиску фільтрації у системі легеневої мікроциркуляції, має бактерицидні властивості, регулює процеси абсорбції й транспорту кисню за градієнтом концентрацій, вологовидільну функцію [7]. Загальна волога, що втрачається з диханням за добу, становить близько 7 мл води на 1 кг маси тіла, але при різних патологічних процесах в органах дихання відбувається зниження об'єму вологи, що втрачається з диханням, як в одиницях повітря, що видихається, так і за часом [8].

Встановлено, що інактивація сурфактантної системи легень, зміни кількісного та якісного складу сурфактанта і його компонентів сприяють виникненню різних видів легеневої патології. Із прогресуванням запальних й атрофічних змін у респіраторному відділі легень відбуваються подальші ушкодження сурфактантної системи легень [9], зміни метаболізму та порушення структури низько- й високомолекулярних ПАР [10]. За фізико-хімічними властивостями ПАР належать до сполук неіоногенної дії. Дифільна будова молекули (наявність гідрофільної та ліпофільної ділянок) ПАР дозволяє сурфактантам, що адсорбуються на рідких межах поділу фаз, змінювати поверхневий натяг рідини, прискорювати або сповільнювати процеси перенесення речовини й енергії крізь біологічні мембрани [11].

Розвиток метаболічного синдрому (МС) супроводжується порушенням багатьох систем гомеостазу, що може позначитися і на стані внутрішнього середовища легень. Зміни кількісного та структурного складу ПАР у конденсаті вологи повіт-

ря (КВП), що видихається, відображають функціонування сурфактантної системи легень. Разом із тим, у науковій літературі відсутні дані про функціональний стан сурфактантної системи легень у пацієнтів із МС.

Мета дослідження — вивчення функціонального стану сурфактантної системи легень у хворих на МС на підставі визначення фізико-хімічних і реологічних параметрів КВП.

Матеріали та методи дослідження

В умовах ендокринологічного відділення Обласної клінічної лікарні Луганська було обстежено 72 пацієнти із МС. З метою визначення нормативних показників додатково було обстежено 30 практично здорових осіб віком ($47,2 \pm 2,1$) року. Хворі на МС, а також особи контрольної групи не палили і не мали в анамнезі захворювань бронхолегеневої системи. Діагноз МС визначали згідно з опублікованими критеріями [12]. Вік хворих становив ($50,8 \pm 0,8$) року, жінок було 39 (54,2 %), чоловіків — 33 (45,8 %). Тривалість захворювання сягала ($7,6 \pm 2,5$) роки. Індекс маси тіла



в обстежених становив $(33,8 \pm 0,3)$ кг/м², артеріальний тиск: систолічний $(149,5 \pm 2,06)$ мм рт. ст. і діастолічний — $(85,4 \pm 1,4)$ мм рт. ст., рівень глікемії натще — $(7,8 \pm 0,2)$ ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну — $(10,1 \pm 0,3)$ %, загального холестерину — $(6,10 \pm 0,06)$ ммоль/л, ліпопротеїдів високої щільності — $(1,02 \pm 0,04)$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності — $(3,39 \pm 0,10)$ ммоль/л, тригліцеридів — $(1,80 \pm 0,04)$ ммоль/л, добової глюкозурії — $(5,00 \pm 0,01)$ г/л.

Вік обстежених у контрольній групі дорівнював $(49,6 \pm 2,4)$ року. Індекс маси тіла становив $(24,3 \pm 0,5)$ кг/м², артеріальний тиск: систолічний $(123,5 \pm 3,2)$ мм рт. ст. і діастолічний — $(70,2 \pm 2,1)$ мм рт. ст., рівень глікемії натще — $(4,9 \pm 0,5)$ ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну — $(5,9 \pm 1,3)$ %, загального холестерину — $(5,2 \pm 2,1)$ ммоль/л, ліпопротеїдів високої щільності — $(1,80 \pm 0,03)$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності — $(2,49 \pm 0,50)$ ммоль/л, тригліцеридів — $(1,46 \pm 0,20)$ ммоль/л.

Визначення КВП, який формувався диспергаційним шляхом, дозволяло вивчити стан сурфактантної системи легень. Дослідження КВП проводилося з використанням комп'ютерного тензіометра "ADSA" (Канада) згідно з опублікованими методиками. У хворих оцінювалися параметри міжфазової тензіометрії — поверхневий натяг (σ_4) і кут нахилу кривої тензіограми (λ_2). Вивчалися дилатційні характеристики реології адсорбційних шарів методом зміни площі краплі (при $t = 12\ 000$ – $18\ 000$ с) і подальшого аналізу зміни σ_4 та фазового кута. Визначали час релаксації моношару (τ) і модуль в'язкоеластичності (ϵ), а також вміст глюкози у капілярній крові на щесерце глюкозооксидазним методом із використанням глюкометра "Eksan-g". Дослідження добової глюкозурії виконували калориметричним методом Альтгаузена, глікозильованого гемоглобіну — за принципом

іонообмінної рідинної хроматографії на апараті "D 10" фірми "BIORAD" (Франція). Біохімічні дослідження сироватки крові проводилися відповідно до уніфікованих методів [13] і включали визначення білірубину та його фракцій, активності аланінової й аспарагінової трансамінофераз, тимолової реакції, загального білка та його фракцій. Концентрацію загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, рівень ліпопротеїдів низької щільності визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі "BTS-370 plus". Артеріальний тиск вимірювали за допомогою сфігмоманометра за методом М. С. Короткова. Статистичний аналіз проводився з використанням пакету ліцензійних програм "Statistica", "Microsoft Excel" [14; 15].

Результати дослідження та їх обговорення

Нами були виявлені порушення функціонального стану сурфактантної системи легень у хворих на МС (табл. 1).

Зменшення показника σ_4 свідчило про зниження в КВП концентрації високоактивних ПАР внаслідок адсорбції, що витісняє існуючі молекули ПАР у монокулі сурфактанта, сполучаючи з менш вираженими поверхнево-активними властивостями. Враховуючи статистичні закони розподілу для змінних при $r_{розр} < r_{кр}$, маємо, що H_1 вірна, тобто розподіл для критерію σ_4 не є нормальним, що під-

тверджується значенням коефіцієнта Shapiro — Wilkсона, який дорівнює 0,95. При аналізі одержаних даних було виявлено, що при МС рівень σ_4 у межах від 20,0 до 40,0 мН/м діагностувався у 23 (31,9 %) осіб, 40,0–60,0 мН/м — у 20 (27,8 %), від 60,0–80,0 мН/м — у 28 (38,9 %) хворих; від 80,0 до 100,0 мН/м — у 1 (1,4 %) людини.

Під час проведення кореляційного аналізу у хворих на МС виявлено статистично вірогідний негативний кореляційний зв'язок між рівнем глікемії на момент обстеження і рівнем σ_4 у КВП, де коефіцієнт кореляції $r = -0,4$ ($P < 0,05$). Кореляційна залежність наводиться на рисунку.

Окрім цього, на σ_4 негативно впливав рівень тригліцеридів: $r = -0,57$ ($P < 0,05$).

У контрольній групі кореляційних залежностей не визначено.

На підставі проведеного кореляційного аналізу, а також враховуючи коефіцієнти ексцесії й асиметрії ми провели множинний регресійний і дисперсійний аналіз. Для залежної змінної σ_4 коефіцієнт детермінації (R) у хворих на МС становив $R = 0,59$, отже, ступінь і значущість впливу (K_j) врахованих нами факторів на параметр σ_4 у пацієнтів із МС K_j дорівнював 59,8 %.

Збільшення λ_2 на 18,8 % визначалось у пацієнтів із МС порівняно з показниками у здорових осіб, що свідчило про зростання сумарної концентрації ПАР у біологічній рідині. Однією

Таблиця 1

Результати динамічної міжфазової тензіореометрії конденсату вологи повітря, що видихається, в обстежених осіб

Показники	Пацієнти з МС, n=72	Здорові, n=30
σ_4 , мН/м	$51,7 \pm 1,9$	$54,2 \pm 0,8$
λ_2 , мНм ⁻¹ с ^{1/2}	$378,8 \pm 23,5^*$	$310,3 \pm 8,4$
τ , с	$527,09 \pm 23,90^*$	$402,2 \pm 18,7$
ϵ , мН/м	$21,6 \pm 1,3^*$	$30,4 \pm 1,3$

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ порівняно з практично здоровими особами.



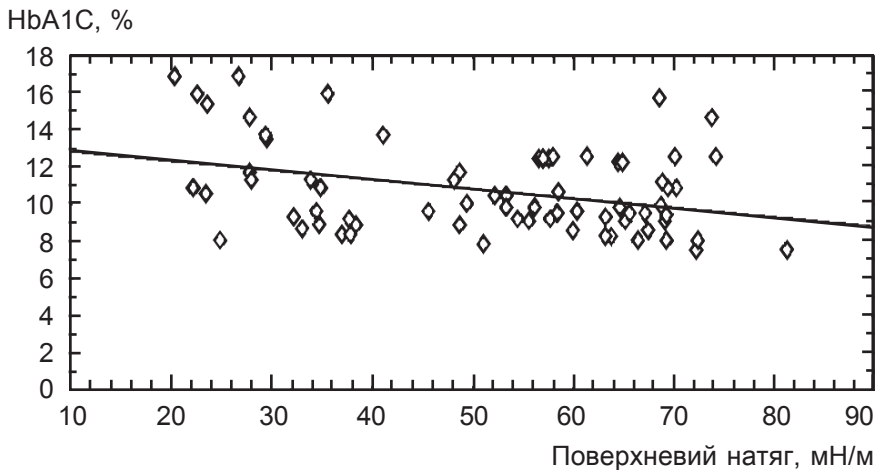


Рисунок. Кореляційний зв'язок між поверхневим натягом і рівнем глікемії у хворих на метаболічний синдром, $r = -0,4$

з можливих причин таких змін могло бути пригнічення у хворих процесів інактивації біологічно активних речовин у легенях або збільшення проникності аерогематичного бар'єру і як результат цього — виділення їх підвищених концентрацій з повітрям, що видихається. Враховуючи статистичні закони розподілу для змінних, якщо $p_{розр} < p_{кр}$, то H_1 вірна, тобто розподіл для критерію λ_2 не є нормальним що підтверджується коефіцієнтом Shapiro — Wilkсона, який дорівнює 0,94. Аналізуючи дані показники у пацієнтів із МС, ми виявили, що рівень λ_2 до 200,0 мНм⁻¹с^{1/2} визначався у 15 (20,8 %) хворих; від 200,0 до 400,0 мНм⁻¹с^{1/2} — у 28 (38,9 %); від 400,0 до 600,0 мНм⁻¹с^{1/2} — у 17 (23,6 %); від 600,0 до 800,0 мНм⁻¹с^{1/2} — у 10 (13,9 %); більше 800,0 мНм⁻¹с^{1/2} — у 2 (2,8 %) обстежених.

Таким чином, зменшення σ_4 і збільшення λ_2 у пацієнтів із МС свідчило про порушення структури природного сурфактанта легень у результаті адсорбції, що витісняє раніше існуючі молекули ПАР із менш вираженими поверхнево-активними властивостями. Вищеперелічені зміни характеризуються зворотним кореляційним взаємо-зв'язком, де коефіцієнт кореляції Spearman $r = -0,43$ при $P < 0,05$.

Порушення властивостей реологій даної біологічної рідини діагностувалось у вигляді

збільшення показника τ на 23,7 % у пацієнтів із МС порівняно з показниками у здорових осіб. Збільшення часу релаксації відбивало сповільнення в КВП адсорбційних процесів на рідкій межі поділу двох фаз. Враховуючи статистичні закони розподілу для змінних, якщо $p_{розр} > p_{кр}$, то H_0 вірна, тобто розподіл для критерію τ є нормальним, що підтверджується коефіцієнтом Shapiro — Wilkсона r , який становить 0,98. Внаслідок проведеної обробки даних було виявлено, що значення τ у пацієнтів із МС у межах до 400,0 с діагностувалось у 20 (27,7 %) осіб; від 400,0 до 600,0 с — у 28 (38,9 %); більше 600,0 с — у 24 (33,5 %) хворих.

Зниження показника ε на 28,9 % у пацієнтів із МС порівняно з особами без діабету супроводжувалось зменшенням в'язкості моношару та дифузійної здатності біомолекул у плівці, що знаходиться на межі поділу фаз. Враховуючи статистичні закони розподілу для змінних, а саме: якщо $p_{розр} > p_{кр}$, то H_0 вірна, тобто розподіл для критерію ε є нормальним, що підтверджується коефіцієнтом Shapiro — Wilkсона $r = 0,98$. У результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено, що розподіл ε до 20,0 мН/м було виявлено у 35 (48,5 %) пацієнтів із МС, від 20,0 до 40,0 мН/м — у 32 (44,8 %); від 40,0 до 60,0 мН/м — у 5 (6,9 %) хворих.

Після проведеного кореляційного аналізу було зареєстровано вірогідний негативний взаємозв'язок між рівнем тригліцеридів на момент обстеження і показником ε у пацієнтів із МС, у яких коефіцієнт кореляції $r = -0,5$ ($P < 0,05$). З цього виходить, що підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові є прогностично несприятливим, тому що порушує дифузійну здатність сурфактантного шару.

На підставі проведеного нелінійного множинного регресійного аналізу кусково-лінійним методом виявили, що для залежної змінної ε ступінь і значущість впливу (K_j) врахованих нами факторів у групі пацієнтів із МС визначалося як $K_j = 55,9$ %.

У контрольній групі кореляційних залежностей не визначено.

Взаємовідношення показників реологій КВП (τ і ε) характеризувалося зворотним кореляційним зв'язком, де коефіцієнт кореляції Spearman склав $r = -0,48$ для пацієнтів із МС ($P < 0,05$). Отже, ми можемо зробити висновок, що спільна зміна вищеперелічених показників характеризує порушення перебудови молекул, що адсорбуються, нездатність моношару відновлювати первинний стан.

Швидкість виділення респіраторної вологи у пацієнтів із МС була на 63,2 % нижча відповідних показників у контрольній групі. Розподіл рівня виділення респіраторної вологи в групах подається у табл. 2.

Результат проведеного кореляційного аналізу дозволить

Таблиця 2

Характеристика вологовиділення легень у обстежених пацієнтів

Група	Швидкість виділення респіраторної вологи, мл/хв
Контрольна, n=30	0,44±0,04
Пацієнти з МС, n=72	0,16±0,01*



виявити статистично вірогідний негативний взаємозв'язок між рівнем глікемії на момент обстеження і швидкістю респіраторної вологи, що виділяється легенями у пацієнтів із МС. Коефіцієнт кореляції у даних хворих $r = -0,38$ ($P < 0,05$). Окрім цього, показник швидкості респіраторного виділення вологи у обстежених із МС перебував під статистично вірогідним впливом рівня тригліцеридів; виявлена негативна взаємозалежність $r = -0,51$ ($P < 0,05$) і ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнт кореляції $r = -0,62$ ($P < 0,05$).

Через великий розкид експериментальних даних для визначення ступеня впливу глікемії, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності на швидкість виділення респіраторної вологи була використана експоненціальна модель нелінійної множинної регресії. У результаті проведеної роботи коефіцієнт детермінації для визначення ступеня впливу вищеперелічених параметрів на швидкість виділення респіраторної вологи (R) у пацієнтів із МС дорівнював 0,94.

Висновки

Таким чином, виявлено, що у хворих на метаболічний синдром відзначаються зміни процесів метаболізму біологічно-активних речовин у вигляді зменшення в КВП концентрації високоактивних ПАР (σ_4) із формуванням нових фізико-хімічних взаємодій у сурфактантних структурах у вигляді зниження поверхневого натягу, збільшення кута нахилу кривої тензіограми і погіршення характеристики реології. Це дозволяє говорити про розвиток вторинної легеневої сурфактантопатії у пацієнтів із МС, яка включає альвеолярну реконструкцію, що відбувається за рахунок дефекту сурфактанта і як наслідок — порушення сурфактантного гомеостазу. Умовами для цього

процесу, згідно з проведенням аналізом даних, є хронічно підвищений вміст глюкози і тригліцеридів крові, що зумовлює прискорення елімінації компонентів сурфактанта з поверхні альвеол. Ми вважаємо, що подальше вивчення поверхневого натягу і параметрів реології КВП дозволить прогнозувати перебіг патологічних процесів у легенях в осіб із метаболічним синдромом і здійснювати контроль терапії, що проводиться.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бестужева С. В. Современное состояние вопроса о сурфактантной системе легких // *Терапевт. архив.* — 1995. — Т. 67, № 3. — С. 50-54.
2. Орнат С. Я., Зубань А. Б., Грицик А. М. Стан системи сурфактанту легень та її активність при хронічному обструктивному бронхіті // *Мат. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України: Тези доп.* // *Укр. пульмонол. журнал.* — 2003. — № 2 (40). — С. 287-288.
3. Hills B. A. Surface-active phospholipids: a Pandora's box of clinical applications. Part I. The lung and air spaces // *Intern. Med. J.* — 2002. — Vol. 32, N 4. — P. 170-178.
4. Natural Porcine Surfactant Augments Airway Inflammation after Allergen Challenge in Patients with Asthma / Erpenbeck V. J., Hagenberg A., Dulky Y. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 578-586.
5. Dorrington K. L., Young J. D. Development of the concept of a liquid pulmonary alveolar lining layer // *Br. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 86, N 5. — P. 614-617.
6. Teresa D. T. Macrophages and the Pathogenesis of COPD // *Chest.* — 2002. — Vol. 121. — P. 156-159.
7. Lazarov S., Balutsov M., Ianev E. Pulmonary surfactant system // *Vurt. Boles.* — 2001. — Vol. 33, N 1. — P. 5-32.
8. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б. И. Гельцер, Л. Е. Кривенко, В. А. Невзорова, П. А. Лукьянов // *Терапевт. архив.* — 2000. — Т. 72, № 3. — С. 46-50.
9. Состояние легочного сурфактанта при экспериментальном пылевом бронхите по данным динамичес-

кой межфазной тензиометрии / Синяченко О. В., Корж Е. В., Казаков Е. Н. и др. // *Мед. труда и пром. экология.* — 1999. — № 10. — С. 21-25.

10. Scarpelly E. M. The surfactant system and an exploration of the symbols // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 135-139.

11. Новый метод изучения физико-химических свойств конденсата влаги выдыхаемого воздуха / Синяченко О. В., Казаков В. Н., Файнерман В. Б. и др. // *Укр. пульмон. журнал.* — 2000. — Т. 30, № 4. — С. 32-34.

12. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2486-2497.

13. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.

14. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

15. Мінер О. П., Вороненко Ю. В., Власов В. В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. — К.: Вища шк., 2003. — 350 с.

