



УДК 616.2 (075.8)

ВЕНТИЛЯЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ЛЁГКИХ, СОДЕРЖАНИЕ ФОСФОЛИПИДОВ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА И ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Барламов П. Н., Воробьева А. А., Желобов В. Г., Кравцова Т. Ю.

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера (614990, Пермь, Россия)

VENTILATION FUNCTION OF LUNGS, CONTENT OF PHOSPHOLIPIDS IN CONDENSATE OF OUTDOOR AIR AND PRESSURE IN PULMONARY ARTERY IN SMOKING AND NON-SMOKING PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Barlamov P. N., Vorob'eva A. A., Zhelobov V. G., Kravtsova T. Yu.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Барламов П. Н., Воробьева А. А., Желобов В. Г., Кравцова Т. Ю. Вентиляционная функция лёгких, содержание фосфолипидов в конденсате выдыхаемого воздуха и давление в легочной артерии у курящих и некурящих пациентов с циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 10–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-10-14

For citation: Barlamov P. N., Vorob'eva A. A., Zhelobov V. G., Kravtsova T. Yu. Ventilation function of lungs, content of phospholipids in condensate of outdoor air and pressure in pulmonary artery in smoking and non-smoking patients with liver cirrhosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 10–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-10-14

**Барламов
Павел Николаевич**

Barlamov Pavel N.

ORCID: 0000-0002-8704-692

pavel-barlamov@yandex.ru

Барламов П. Н. — д.м.н., доцент, кафедры поликлинической терапии ORCID: 0000-0002-8704-692

Воробьева А. А. — врач — терапевт

Желобов В. Г. — д.м.н., доцент, кафедры поликлинической терапии ORCID: 0000-0003-0780-3116.

Кравцова Т. Ю. — д.м.н., доцент, кафедры поликлинической терапии

Резюме

Цель исследования: Изучить в сравнительном аспекте вентиляционную функцию легких и фосфолипиды выдыхаемого воздуха у курящих и некурящих пациентов с циррозом печени (ЦП).

Материал и методы: Обследовано 49 больных ЦП с портальной гипертензией (ПГ) и 20 здоровых добровольцев. Спирография осуществлялась при помощи аппаратно-программного комплекса «ВАЛЕНТА». Сбор КВВ выполнялся по рекомендациям Сидоренко Г. И. в утренние часы после полоскания рта. Измерялись объем КВВ и концентрация общих фосфолипидов в 1 мл КВВ (ОФЛ, ммоль/л). Фосфолипиды извлекали по методу Блюра. Статистика осуществлялась при помощи прикладных программ «Statistica for Windows, Release 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение: У больных ЦП обнаружено существенное снижение вентиляционной способности легких более выраженное у курящих, а также снижение количества конденсата в выдыхаемом воздухе (КВВ) и фосфолипидов в КВВ. Среднее давление в легочной артерии при ЦП было выше, чем у здоровых.

Заключение: У курящих пациентов с ЦП нарушения вентиляции легких выражены сильнее, чем у некурящих. Существенной разницы в снижении количества фосфолипидов в выдыхаемом воздухе у курящих и некурящих пациентов с ЦП не получено.

Ключевые слова: цирроз печени, спирометрия, фосфолипиды выдыхаемого воздуха, давление в легочной артерии, курящие, некурящие

Summary

Objective: To study the ventilation function of the lungs and the phospholipids of exhaled air in smoking and non-smoking patients with cirrhosis of the liver (CP) in a comparative aspect.

Material and methods: 49 patients with portal hypertension (GHG) and 20 healthy volunteers were examined. Spirography was carried out with the help of the hardware-software complex "VALENTA". The KVV was collected according to the recommendations of G.I. Sidorenko, in the morning after rinsing the mouth. The volume of KVB and the concentration of total phospholipids in 1 ml of KVB (OFL, mmol / L) were measured. Phospholipids were extracted by the Blur method. The statistics were implemented using the application software "Statistica for Windows, Release 6.0."

Results of the study and their discussion: In patients with CP, a significant decrease in the ventilation capacity of the lungs was more pronounced in smokers, as well as a decrease in the amount of condensate in the exhaled air (KVV) and phospholipids in KVV. The average pressure in the pulmonary artery with CP was higher than in the healthy.

Conclusion: Smokers with pulmonary embolism are more severely affected by pulmonary ventilation than non-smokers. There is no significant difference in the decrease in the amount of phospholipids in the exhaled air from smokers and non-smoking patients with CP.

Key words: cirrhosis of the liver, spirometry, phospholipids of exhaled air, pulmonary artery pressure, smoking, non-smoking

Поражение легких при циррозе печени (ЦП) в литературе называют гепатопульмональным синдромом (ГПС) [1,2,3]. В ГПС вкладывают три основных понятия: 1) клинически значимое заболевание печени; 2) внутрилегочную дилатацию сосудов; 3) повышенный альвеолярноартериальный градиент ($> 20\text{ mm Hg}$). Считается, что гепатопульмональный синдром развивается в финале 13–47% случаев ЦП [2,3].

Как в отечественной [4,5,6,8], так и в зарубежной [1,2] литературе имеется достаточно большое и подробное описание функциональных изменений, как вентиляционной функции легких, так и гемодинамики при циррозе печени.

Однако работ, характеризующих в сравнительном аспекте вентиляционную функцию легких, содержание фосфолипидов в выдыхаемом воздухе у курящих и некурящих пациентов с ЦП мы не нашли. Имеются лишь отдельные работы, характеризующие газовый состав и кардиодинамику у пациентов с ЦП коморбидных с ХОБЛ в сравнении с больными ЦП без патологии легких [9]. Тем не

менее, в литературе имеются сообщения о курении как факторе риска развития ЦП [10].

Исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) позволяет косвенно охарактеризовать деятельность сурфактантной системы легких. Диагностическая значимость изучения КВВ доказана при ряде заболеваний органов дыхания: пневмонии, туберкулезе, бронхиальной астме, ХОБЛ, саркоидозе, и даже при внелегочной патологии: аллергическом рините, системной красной волчанке, хроническом гломерулонефрите [11]. Однако в настоящее время отсутствуют четкие представления об изменениях сурфактантной системы легких при ЦП с портальной гипертензией (ПГ) на фоне снижения вентиляционной функции легких (ВФЛ). Тем более нет сведений о вкладе такого фактора как курение в нарушение ВФЛ этих пациентов.

Цель исследования: изучить в сравнительном аспекте вентиляционную функцию легких и фосфолипиды выдыхаемого воздуха у курящих и некурящих пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы исследования

Обследовано 49 больных ЦП с портальной гипертензией (ПГ) и 20 здоровых добровольцев. Средний возраст больных составил $52,5 \pm 15,3$ лет.

Сравниваемые группы не отличались по полу и возрасту. Диагноз ЦП с ПГ был подтвержден клиническими, ультразвуковыми, биохимическими, рентгенологическими, фиброзофагогастроскопическими исследованиями.

Тяжесть состояния больных ЦП определялась по классификации Child-Turcotte-Pugh. Больных ЦП с ПГ класса А было 13 чел., класса В – 29 чел., класса С – 7 чел.

Вентиляционная функция легких оценивалась при помощи аппаратно-программного комплекса «ВАЛЕНТА». Регистрировались жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л), индекс Тиффно (отно-

шение ОФВ₁ к ФЖЕЛ в%), максимальная объемная скорость на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС 25, 50, 75, л/с) и средняя объемная скорость выдоха (СОС 25–75, л/с) в процентах, время достижения пиковой объемной скорости выдоха ($T_{\text{пос}}$, с).

Сбор КВВ выполнялся по рекомендациям Сидоренко Г.И. [12] в утренние часы после 3–4-х кратного полоскания рта теплой водой. Измерялись объем КВВ и концентрация общих фосфолипидов в 1 мл КВВ (ОФЛ, ммоль/л). Фосфолипиды извлекали по методу Блора. Экстракт минерализовали и в осадке определяли содержание неорганического фосфора.

Обработка результатов осуществлена при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows, Release 6.0.» Все численные данные представлены как $M \pm \sigma$. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов ЦП с ПГ установлено достоверное ($P<0,05$) снижение ЖЕЛ до $66,4\pm 12,5\%$, что свидетельствовало о выраженных рестриктивных нарушениях. Умеренные обструктивные расстройства характеризовались снижением ФЖЕЛ – до $74,1\pm 16,4\%$ и ОФВ₁ – до $74,6\pm 15,7\%$ ($p<0,05$). По мере декомпенсации ЦП усиливалась тенденция к снижению ВФЛ. Нарушения проходимости крупных, средних и мелких бронхов характеризовались снижением МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅. Выявленные нарушения свидетельствуют о развитии существенных изменений вентиляции легких по рестриктивному и обструктивному типам у пациентов ЦП с ПГ.

Для оценки влияния курения на ВФЛ больные были разделены на 2 группы. Группа курящих со средним индексом курящего человека (ИКЧ) $15,1\pm 8,9$ пачка/лет в структуре обследованных пациентов составила 32,7% (18 человек). Остальные 31 (82%) пациентов вошли в группу некурящих. В группе курящих ФЖЕЛ была ниже, чем у некурящих пациентов. Остальные показатели ВФЛ курящих также были значительно ниже некурящих пациентов (табл. 1). Тем не менее, показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ у некурящих пациентов были ниже должных величин, что позволило сделать вывод, что не только курение, но и само заболевание (ЦП с ПГ) оказывает существенное влияние на изменение вентиляционной функции легких.

Состояние сурфактантной системы легких при ЦП изучалось на основании исследования концентрации общих фосфолипидов (ОФЛ) в КВВ у 22 больных и 14 здоровых.

Количество конденсата, полученное за 10 минут, у всех больных ЦП составило 1,7 мл, а у здоровых – 2,4 мл. Таким образом, у больных ЦП количество выделяемого конденсата было ниже, чем у здоровых в среднем на 30%.

Содержание ОФЛ 1 мл в группе здоровых составило $0,017\pm 0,005$ ммоль/л, а у больных ЦП – $0,010\pm 0,004$ ммоль/л, что свидетельствует о снижении содержания ОФЛ в КВВ у больных ЦП с ПГ в среднем в 2 раза ($p<0,05$) и о возможном нарушении деятельности сурфактантной системы. Однако снижение количества ОФЛ в КВВ с нарастанием степени тяжести ЦП имело лишь тенденцию ($P<0,08$). И все-таки содержание ОФЛ во всем объеме КВВ было снижено у больных ЦП класса А на 47%, класса В – на 49%, а класса С – на 61% по отношению к здоровым (табл. 2).

У курящих пациентов (рис. 1) ($0,009\pm 0,003$ ммоль/л) наблюдались более низкие показатели ОФЛ в КВВ, чем у некурящих ($0,010\pm 0,005$ ммоль/л). Однако различия в этих группах по данному показателю не были достоверными ($P>0,1$). Таким образом, уменьшение концентрации ОФЛ в КВВ у больных ЦП не зависело от курения. Кроме того, корреляционной связи между концентрацией ОФЛ в КВВ и индексом курения ($r=-0,18$, $p=0,42$) обнаружено не было. На основании этого можно предположить, что при ЦП происходит снижение синтеза и секреции сурфактанта.

У больных ЦП выявлена положительная корреляция сильной степени между концентрацией ОФЛ в КВВ и снижением одного из показателей ВФЛ – МОС₅₀ ($r_s=0,47$, $p=0,03$).

У 35 больных ЦП при помощи эхокардиографии (ЭХО-КГД) определяли среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). В среднем у пациентов с ЦП СрДЛА оказалось $27,24\pm 9,16$ мм рт. ст. В том числе СрДЛА у 8 (22,9%) пациентов было в пределах нормы. Повышение СрДЛА от 20 до 29 мм рт. ст. обнаружено у 15 (42,9%) пациентов, от 30 до 39 мм рт – у 6 (17,1%), от 40 мм рт. ст. и более – у 6 (17,1%) человек. Связь между увеличением СрДЛА и степенью декомпенсации ЦП оказалась значимой ($p=0,05$, критерий χ^2).

Одной из самых важных составляющих сурфактантной системы легких являются фосфолипиды. Их содержание косвенно характеризует ту функцию сурфактантной системы, которая отвечает за предотвращение спадания альвеол и бронхиол [11]. Снижение этого показателя, обнаруженное в нашей работе, не зависело от курения. Нарушение функции сурфактанта приводит к образованию микроателектазов, шунтированию крови и нарушению газообмена. Создаются дополнительные условия для появления гиповентиляции альвеол и нарушению вентиляционной функции легких не зависимо от курения. О снижении вентиляционной поверхности легких свидетельствует также снижение общего количества КВВ у больных ЦП. Гиповентиляция же приводит к рефлекторному повышению давления в легочной артерии. Наше исследование свидетельствует о необходимости более полного и тщательного исследования сурфактантной системы легких у пациентов с ЦП в сочетании с ПГ.

Заключение

1. Как у курящих, так и у некурящих пациентов с циррозом печени наблюдаются рестриктивные и обструктивные вентиляционные нарушения. У курящих пациентов с циррозом печени нарушения вентиляции легких выражены сильнее.
2. При циррозе печени с портальной гипертензией количество конденсата в выдыхаемом воздухе и концентрация общих фосфолипидов во всем объеме конденсата снижены. Существенной разницы в снижении количества фосфолипидов в выдыхаемом воздухе у курящих и некурящих пациентов с циррозом печени не получено.

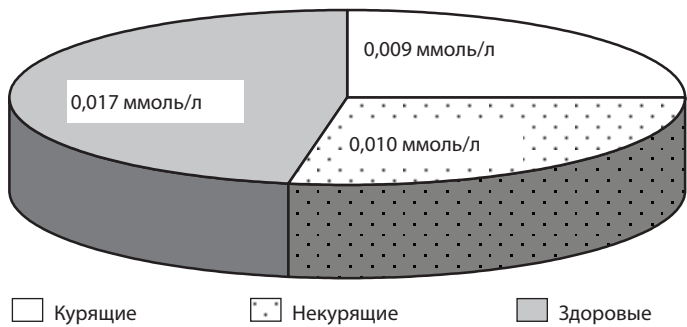


Рисунок 1. Концентрация ОФЛ в КВВ у здоровых, курящих и некурящих больных ЦП.

Показатели	Некурящие (n=31)	Курящие (n=18)	p
ФЖЕЛ,%	77,7±18,2	74,2±17,2	p>0,05
ОФВ ₁ ,%	77,8±14,6	68,4±19,5	p>0,05
ИТ,%	113,1±21,4	106,6±17,1	p>0,05
ПОС,%	70,7±18,1	64,3±24,9	p>0,05
МОС ₂₅ ,%	74,6±20,6	63,3±26,5	p>0,05
МОС ₅₀ ,%	83,8±27,7	71,4±33,6	p>0,05
МОС ₇₅ ,%	86,6±33,9	76,0±29,6	p>0,05

Таблица 1 Показатели вентиляционной функции легких у некурящих и курящих больных ЦП, (M±δ)

Примечание: р – достоверность различий при анализе групп, критерий Манна-Уитни.

	Количество КВВ, мл	Содержание ОФЛ в КВВ, ммоль/л
Класс А (n=3)	1,83±0,29	0,012 (0,006;0,017)
Класс В (n=13)	1,65±0,43	0,009 (0,008;0,013)
Класс С (n=6)	1,58±0,49	0,008 (0,007;0,009)

Таблица 2 Распределение концентрации ОФЛ в КВВ в зависимости от степени компенсации ЦП по Child-Pugh (Me (P₂₅; P₇₅) и (M±δ))

Литература | Reference

1. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. // World J Gastroenterol. 2014 Jul 7; 20(25): 8072–81. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8072.

2. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. // World J Gastroenterol. 2014; 20(10): 2586–94. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2586.

3. Гарбузенко Д. В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–107.
Garbuzenko D. V. Portopulmonalnaya gipertenziya i gepatopulmonalnyy sindrom u bolnykh tsirrozm pecheni [Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis of the liver]. Pulmonologiya – [Pulmonology], 2006, no. 1, pp. 103–107.

4. Калачева Т. П. Чернявская Г. М., Белобородова Э. И. Оценка респираторной функции легких, структурно-функциональных параметров правого отдела сердца и кровотока в легочной артерии в сопоставлении с клиническим течением и показателями портальной гемодинамики при циррозе печени // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 90–95.
Kalacheva T. P., Chernyavskaya G. M., Beloborodova E. I., Otsenka respiratornoy funktsii legkikh. strukturno-funktsionalnykh parametrov pravogo otdela serdtsa i krovotoka v legochnoy arterii v sopostavlenii s klinicheskim techeniem i pokazatelyami portalnoy gemodinamiki pri tsirroze pecheni [Assessment of respiratory lung function, structural and functional parameters of the right side of the heart and pulmonary artery blood in comparison with the clinical course and indicators of

portal hemodynamics in liver cirrhosis]. Pulmonologiya – [Pulmonology], 2011, no. 3, pp. 90–95.

5. Амосова Е. Н., Лыховский О. И., Сапожников А. Р. Состояние правого отдела сердца, кровотока в легочной артерии в сопоставлении с функцией внешнего дыхания у больных с циррозом печени // Украинский Медицинский Часопис. – 1999. – № 3. – с. 135–137.
Amosova E. N., Lykhovskiy O. I., Sapozhnikov A. R. Sostoyaniye pravogo otdela serdtsa. krovotoka v legochnoy arterii v sopostavlenii s funktsiyey vneshnego dykhaniya u bolnykh s tsirrozm pecheni [The state of the right side of the heart, pulmonary artery blood flow in comparison with the function of external respiration in patients with cirrhosis]. Ukrainskiy Medichniy Chasopis – [Ukrainian Medical Chasopis], 1999, no. 3, pp. 135–137.

6. Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В. Возможности прогнозирования развития легочной гипертензии у больных вирусным циррозом печени // Российский кардиологический журнал № 4 (144) – 2017 – с. 70–74.
Chistyakova M. V., Govorin A. V., Radayeva E. V. Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya legochnoy gipertenzii u bolnykh virusnym tsirrozm pecheni [Opportunities to predict the development of pulmonary hypertension in patients with hepatic cirrhosis]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – [Russian Journal of Cardiology], 2017, no. 4 (144), pp. 70–74.

7. Барламов П. Н., Воробьёва А. А., Аксёнова В. М. Содержание фосфолипидов в конденсате выдыхаемого воздуха и функция легких у больных циррозом печени с портальной гипертензией (научная статья) // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56. № 1.1. – С. 175–179.

- Barlamov P. N., Vorobyeva A. A., Aksenova V. M.* Soderzhaniye fosfolipidov v kondensate vydykhaемого vozdukhа i funktsiya legkikh u bolnykh tsirrozm pečeni s portalnoy gipertenziyey [The content of phospholipids in exhaled breath condensate and lung function in patients with cirrhosis of the liver with portal hypertension]. *Vrach- aspirant* – [PhD student]. 2013, Vol. 56, no. 1.1. – pp. 175–179.
8. *Барламов П. Н., Воробьева А. А., Мугатаров И. Н., Щёкотов В. В.* Функциональные и клинические нарушения функции легких у больных циррозом печени и их динамика при операции туннелирования печени (научная статья) *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 7 (131). – с. 83–85. *Barlamov P. N., Vorobyeva A. A., Mugatarov I. N., Shchekotov V. V.* Functional and clinical dysfunction of the lungs in patients with cirrhosis of the liver and their dynamics during liver tunneling operation. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* – [Experimental and clinical gastroenterology], 2016, no. 7 (131), pp. 83–85.
 9. *Неврозова В. А., Пестрикова Т. Л., Кочеткова Е. А., и др.* Газовые нарушения и их роль в развитии гепатопульмонального синдрома при циррозе печени, ассоциированном с ХОБЛ. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, – № 6–2013. – с. 11–14. *Nevrozova V. A., Pestrikova T. L., Kochetkova E. A.* Gazovyye narusheniya i ikh rol v razvitiy gepatopulmonalnogo sindroma pri tsirroze pečeni. assotsirovannom s KhOBL. [Gas disorders and their role in the development of the hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis associated with COPD]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* – [Experimental and clinical gastroenterology], 2013, no. 6, pp. 11–14.
 10. *Ефремов А. Ю., Завялова М. А., Малчевская А. С.* Влияние никотина на пищеварительную систему под-ростка // *Новое слово в науке: перспективы развития*. – 2015. – № 2 (4). – С. 177–178. *Efremov A. Yu., Zavyalova M. A., Malchevskaya A. S.* Vliyaniye nikotina na pishchevaritelnuyu sistemu pod-rostka [The effect of nicotine on the teenage digestive system]. *Novoye slovo v nauke: perspektivy razvitiya* – [A new word in science: development prospects], 2015, no. 2 (4), pp. 177–178.
 11. *Анаев Э. Х., Чучалин А. Г.* Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) // *Пульмонология*. – 2002. – № 2. – С. 57–65. *Anayev E. Kh., Chuchalin A. G.* Issledovaniye kondensata vydykhaемого vozdukhа v pulmonologii (obzor zarubezhnoy literatury) [Investigation of exhaled air condensate in pulmonology (review of foreign literature)]. *Pulmonologiya* – [Pulmonology], 2002, no. 2, pp. 57–65.
 12. *Сидоренко Г. И., Зборовский Э. И., Левина Д. И.* Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): Метод. рекоменд. – Минск: МЗ БССР – 1981. – 14 с. *Sidorenko G. I., Zborovskiy E. I., Levina D. I.* Atravmaticheskiy metod issledovaniya poverkhnostno-aktivnykh svoystv legkogo (surfaktanta) [Atraumatic method for studying the surface-active properties of the lung (surfactant)]. *Metod. rekomend.* – [Method. Recommended], Minsk: Ministry of Health of the BSSR, 1981, 14 p.