



Г. С. Такташов

**Новые аспекты патогенеза респираторной дисфункции  
при хронической ревматической болезни сердца**  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
г. Красный Лиман

**Ключевые слова:** ревматические болезни, сердца болезни, лёгких болезни.

Вопросы нарушения функции лёгких при заболеваниях сердца требуют уточнения. С целью исследования особенностей патогенеза у 105 больных хронической ревматической болезнью сердца изучены гемореология и дисфункция лёгких методами эхокардиографии, спирографии, бодипневмографии, пневмотермокалориметрии, а также оценки реологии крови и физико-химических поверхностных свойств экспиратов, проведена статистическая обработка данных. Установлено, что имеются нарушения параметров сыровоточного звена реологических свойств крови. Это свидетельствует о патогенетической связи изменений респираторной системы и реологии крови и способствует выделению критериев ранней диагностики и прогноза течения нарушения влаговыведительной, диффузионной, кондиционирующей и сурфактантообразующей функций лёгких.

**Нові аспекти патогенезу респіраторної дисфункції при хронічній ревматичній хворобі серця**

Г. С. Такташов

Питання порушення функції легень при захворюваннях серця вимагають уточнення. З метою дослідження особливостей патогенезу у 105 хворих на хронічну ревматичну хворобу серця вивчені гемореологія та дисфункція легень методами ехокардіографії, спірографії, бодіпневмографії, пневмотермокалориметрії, а також оцінки реології крові та фізико-хімічних поверхневих властивостей експіратів, виконане статистичне опрацювання даних. Встановили, що є порушення параметрів реологічних властивостей ланки сироватки крові. Це свідчить про патогенетичний зв'язок змін респіраторної системи та реології крові й сприяє виділенню критеріїв ранньої діагностики, прогнозу перебігу порушення вологовидільної, дифузійної, кондиціонуючої та сурфактантутворювальної функцій легень.

**Ключові слова:** ревматичні хвороби, серця хвороби, легеневі хвороби.

*Запорізький медичний журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 39–42*

**New aspects of pathogenesis of respiratory dysfunction in case of chronic rheumatic heart disease**

G. S. Taktashov

**Aim.** Pathogenesis of respiratory dysfunction and hemorheology in case of chronic rheumatic heart disease is to be defined.

**Methods and results.** Parameters of 105 patients indicating the pathogenetic connection of respiratory system and blood rheology changes were examined by the following methods: echocardiography, spirography, body pneumography, pneumothermocalorimetry and assessment of rheological serum characteristics. Physicochemical surface characteristics of expiratory composition were investigated and statistical analysis of obtained results. It found that there were violations parameters serum level of blood rheology.

**Conclusion.** Data received enable to define the criteria of early detection and forecast of course of moisture separating, diffusion, conditioning and surfactant generating lungs' function derangement.

**Key words:** Heart Diseases, Lung, Rheumatic Diseases, Lung Diseases.

*Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 39–42*

Патология сердца сопровождается участием респираторной системы [1,2], а тесная функциональная связь органов дыхания и кровообращения приводит к изменению внутрикардиальной и внутрилегочной гемодинамики [3]. Хорошо известно усугубление тяжести течения хронических заболеваний сердца респираторной дисфункцией [4,5].

За последние годы улучшилось понимание патогенеза хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), но многие вопросы нарушений функций лёгких остаются невыясненными, в том числе механизмы кардиопульмональных взаимосвязей [6]. Общностью в патогенетических построениях считаются однотипные нарушения цитокиновой сети и системы оксида азота, гиперпродукция натрийуретического пептида-В и ангиотензина-II, дисбаланс иммунцитов с рецепцией CD68 и CD163, макрофагов M1 и M2, повышение

концентраций в крови молекул клеточной адгезии ICAM1 и VCAM1. Содержание оксида азота в экспиратах больных ревматическими пороками сердца существенно возрастает, что прямо коррелирует с параметрами систолического давления в лёгочной артерии (СД) [7].

Изучение патогенеза заболеваний сердца требует анализа изменений реологических свойств крови (РСК) [8,9]. Проблема кардиогемореологии охватывает множество взаимосвязанных процессов, среди которых выделяют закономерности циркуляции крови в сосудах [10]. Нарушения РСК при ХРБС только начинают исследовать, а роль их в развитии респираторной патологии пока неизвестна.

**Цель работы**

Оценить у больных ХРБС патогенетическую значимость изменений сыровоточного звена РСК при вентиляционной,



влажновыделительной, диффузионной, кондиционирующей и сурфактантообразующей дисфункций лёгких.

### Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 105 больных ХРБС (28% мужчин и 72% женщин) в возрасте от 15 до 60 лет (в среднем  $40 \pm 1,2$  лет). Длительность выявленного порока сердца в среднем составила  $17 \pm 1,2$  лет. В различных комбинациях митральная недостаточность установлена в 96% от числа больных, митральный стеноз – в 48%, аортальная недостаточность – в 63%, аортальный стеноз – в 11%, трикуспидальная недостаточность – в 12%. У 12% от числа обследованных больных функция сердца была сохранена, у 20% констатирован I функциональный класс сердечной недостаточности, у 36% – II, у 31% – III. 43% от числа больных выполнена хирургическая коррекция порока сердца, в том числе протезирование митрального клапана 27% из них, аортального – 33%, митральная комиссуротомия – 40%.

Больным выполнили эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens»), ФРГ; «Envisor-C-Philips», Нидерланды; «HD-11-XE-Philips», Нидерланды; «SSA-270A-Toshiba», Япония), спирографию («Master-Scope-Jaeger», ФРГ), бодипневмографию («Master-Screen-Body-Jaeger», ФРГ). Кондиционирующая функция дыхательного аппарата оценивалась пневмотермокалориметрически. Конденсат влаги выдыхаемого воздуха собирали в утренние часы с помощью стеклянных приёмников, погруженных в тающий лёд. Оценивали поверхностные натяжение (ПНЭ), релаксацию (ПРЭ) и вязкоэластичность (ВЭЭ) экспиратов с применением компьютерного тензиореометра «ADSA-Toronto» (ФРГ–Канада).

РСК оценивали по параметрам объёмной вязкости (ОВК), модуля вязкоэластичности (ВЭК), поверхностной релаксации (ПРК), поверхностного натяжения (ПНК), Р-селектина (PS), Е-селектина (ES), гомоцистеина (HCys), ферритина (Фер), фосфолипидов (ФЛ), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеидов-В (Апо-В). Использовали ротационный вискозиметр «Low-Shear-30» (Швейцария), компьютерный тензиометр «ADSA-Toronto» (ФРГ–Канада), ридер «PR2100 Sanofi diagnostic Pasteur» (Франция), биохимический анализатор «Olympus-AU-640» (Япония).

Результаты статистически обработали с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica StatSoft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии множественной регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона–Рао и достоверность статистических показателей.

### Результаты и их обсуждение

У больных ХРБС показатели ОВК составляют  $2,3 \pm 0,51$  мПахсек, ВЭК –  $26,3 \pm 0,44$  мН/м, ПРК –  $115,6 \pm 2,17$  сек, ПНК –  $47,5 \pm 0,49$  мН/м, PS –  $46,7 \pm 0,70$  нг/мл, ES –  $217,2 \pm 1,38$  нг/мл, HCys –  $15,8 \pm 0,37$  мкмоль/л, Фер –  $95,0 \pm 6,44$  мкг/мл, ФЛ

–  $3,6 \pm 0,13$  ммоль/л, ХС –  $5,0 \pm 0,11$  ммоль/л, ТГ –  $2,0 \pm 0,13$  ммоль/л, ЛПНП –  $0,7 \pm 0,02$  ммоль/л, Апо-В –  $1,1 \pm 0,04$  г/л. По сравнению с аналогичными параметрами у здоровых людей, наблюдается достоверное увеличение ОВК и ПРК на 77%, ПНК на 12%, PS на 10%, HCys на 70%, ХС на 14%, ТГ на 67%, ЛПНП на 75%, Фер в 2,1 раза при уменьшении ES на 12% и ФЛ на 32% (рис. 1).

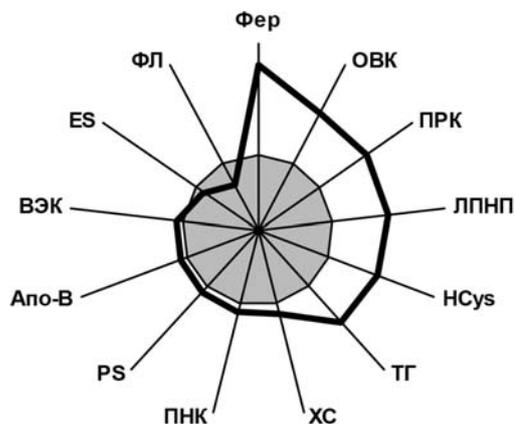


Рис. 1. Изменения показателей РСК у больных ХРБС и здоровых людей, которые приняты за 100%.

По результатам дисперсионного анализа, на параметры скорости респираторного влаговыведения (СВВ), соотношения лёгочного к периферическому сосудистому сопротивлению (ЛС/ПС) и ВЭЭ влияют показатели ПРК, на конечно-диастолический размер правого желудочка (КДР), диффузионную способность лёгких (ДСЛ) и пневмокалорическую ёмкость (КЕ) – ОВК. Уровни ДСЛ, СД и СВВ коррелируют со значениями ОВК (рис. 2), причём первые две составляющие респираторной функции имеют прямые связи, а третья – обратные. С ЛС разнонаправленно (позитивно и негативно) коррелируют показатели поверхностной межфазной активности (ПНК). Обращают на себя внимание прямые корреляции пневмокалорического индекса (КИ) с ВЭК.

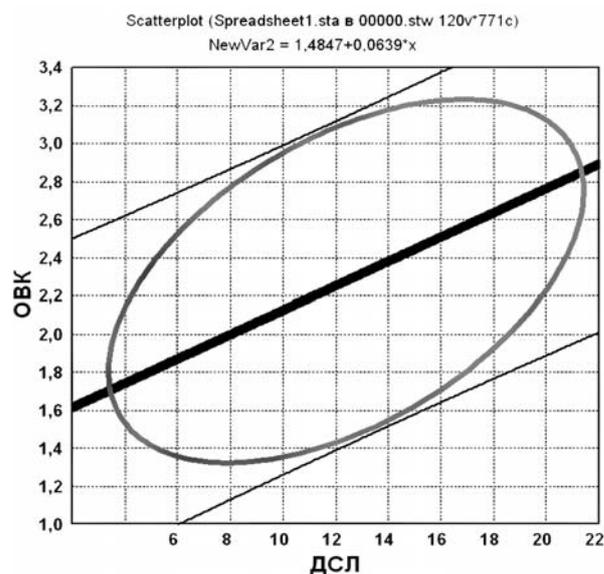


Рис. 2. Зависимость между параметрами ДСЛ и ОВК при ХРБС.



Концентрации в крови больных ХРБС PS и ES тесно связаны с диастолическим давлением в лёгочной артерии (ДД) и размерами правого желудочка, только PS – со СВВ, HScys – с ЛС, что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ. Релаксационные и вязкоэластичные свойства конденсата влаги выдыхаемого воздуха коррелируют с PS, KE и КДР – с ES. По данным ANOVA, на показатели ОБК воздействуют параметры СД, ДСЛ и СВВ, на ВЭК – ПНЭ, на ПНК – объёмный пневмокалорический коэффициент (ОК), на релаксационные свойства сыворотки – размеры правого желудочка. Сделаны следующие заключения: 1) развитие лёгочной гипертензии, изменений диффузионной и влаговыделительной функций лёгких взаимосвязаны с повышением вязкозных свойств крови; 2) межфазная активность крови взаимосвязана с состоянием кондиционирующей функции дыхательного аппарата и ЛС. О нарушениях функции альвеолярно-капиллярной мембраны свидетельствуют параметры  $ОБК > 3$  мПахсек. Необходимо отметить, значения ДСЛ при повышенной ОБК ( $> M + SD$  больных) составляют  $15,6 \pm 1,03$  ммоль/мин/ммHg, а при нормальной –  $11,3 \pm 0,40$  ммоль/мин/ммHg (отличия высоко достоверны).

Развитие у больных лёгочной гипертензии ( $СД > 17$  ммHg или  $> M + SD$  здоровых) сопровождается достоверным повышением на 20% ОБК при снижении на 8% показателя ВЭК, на 11% ПРК и на 4% ES. Для изменений ДСЛ характерно уменьшение концентрации в крови ES на 4% (рис. 3).

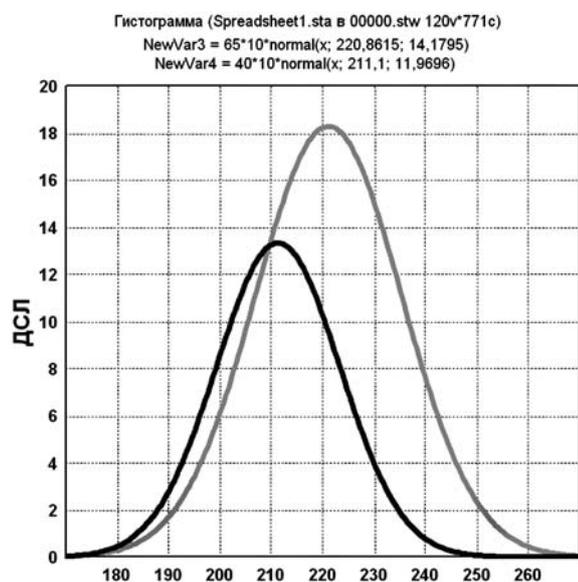


Рис. 3. Гистограммы показателей ES при ХРБС с нормальной (светлая кривая) и изменённой (тёмная кривая) ДСЛ.

Влаговыделительная функция лёгких обратно регрессионно связана с показателем ПНК, а тот в свою очередь определяется уровнем в крови высокомолекулярных поверхностно-активных веществ (сурфактантов). Имеет место также прямая регрессионная зависимость СВВ от ВЭК, для которого свойственно увеличение концентраций в крови низкомолекулярных веществ. Представленные данные ещё

раз указывают на связь ДСЛ с ОБК. В связи с этим улучшение капиллярно-альвеолярной мембраны у больных ХРБС должно быть направлено на подавление высокой вязкости крови. Отметим, что гипервязкие свойства сыворотки прямо определяют вязкоэластичные (упругие) свойства экспиратов, тесно связанные с продукцией лёгочного сурфактанта. От релаксационных характеристик крови при ХРБС зависит кондиционирующая способность дыхательного аппарата, что демонстрирует прямая связь с пневмокалорическим индексом (КИ) и обратная с ОК. Анализ множественной регрессии показывает высоко достоверную зависимость интегральных параметров функций лёгких у больных ХРБС от отдельных физико-химических показателей РСК. Такая патогенетическая связь касается значений ОБК, ВЭК, ПНК и ПРК. Существует зависимость интегрального состояния респираторных дисфункций при ХРБС от исходных значений PS, ES и HScys. С ES тесно связаны параметры КИ, PS – ПНК, ДСЛ и СВВ.

Следующий этап нашей работы – корреляционные сопоставления параметров РСК с показателями липидного обмена, которые во многом определяют вязкие, вязкоупругие, релаксационные и межфазно-активные свойства сыворотки. Оказалось, что уровни в крови ХС и ЛПНП прямо коррелируют с ОБК. ПРК негативно соотносятся с содержанием Апо-В, которые в свою очередь разнонаправленно коррелируют с ES и HScys. С Апо-В имеет прямые корреляционные связи, а с уровнем Фер обратные концентрации PS. С ПНК достоверно отрицательно соотносятся концентрации ЛПНП.

Однофакторный дисперсионный анализ не выявил влияния параметров липидного обмена на показатели вентиляционной, диффузионной, влаговыделительной, кондиционирующей и сурфактантообразующей функций лёгких у больных ХРБС. Вместе с тем СД зависит от содержания в крови атерогенных ХС, ТГ и ЛПНП, ЛС – от значений Апо-В. КДР тесно связан с уровнями ХС, ФЛ и Фер, резерв вдоха и жизненная ёмкость лёгких – только с параметрами фосфолипидемии. На СВВ оказывает воздействие содержание в крови ХС и Апо-В, на вязкоэластичные свойства конденсата влаги выдыхаемого воздуха – значения триглицеридемии, на поверхностно-активные свойства экспиратов – уровень ФЛ.

С учетом выполненного вариационного, корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов сделаны некоторые практические рекомендации (учитывали  $< M \pm SD >$  показателей у больных). Прогнозненными критериями являются в отношении: 1) лёгочной гипертензии – показатели  $ХС > 6$  ммоль/л +  $ЛПНП > 850$  мкмоль/л; 2) вентиляционных нарушений – параметры  $ФЛ < 5$  ммоль/л; 3) нарушений влаговыделительной функции лёгких – значения  $Апо-В > 1300$  мг/л и  $Фер > 50$  мкг/мл; 5) нарушений кондиционирующей функции – уровень  $ТГ > 1500$  мкмоль/л.

#### Выводы

1. При ХРБС наблюдаются нарушения РСК, которые проявляются увеличением показателей ПРК, ПНК, PS и HScys при уменьшении ES.



2. Существует патогенетическая связь изменений вентиляционной, диффузионной, влаговыведительной, кондиционирующей и сурфактантообразующей функций лёгких у больных ХРБС с состоянием РСК.

3. Лёгочная гипертензия при ХРБС сопровождается повышением вязких свойств крови и её межфазной активности, угнетением вязкоэластичных и релаксационных характеристик сыворотки, а молекулы клеточной адгезии (PS, ES) определяют СВВ, калорическую способность дыхательного аппарата, состояние альвеолярно-капиллярной мембраны, поверхностно-активные и релаксационные свойства экспиратов.

4. Нарушения ДСЛ определяет степень ОВК, которая коррелирует с физико-химическими поверхностными свойствами сыворотки, а патогенез лёгочной гипертензии тесно

связан с гиперпродукцией атерогенных ХС и ЛПНП, нарушения вентиляционной функции лёгких – с содержанием в крови ФЛ, влаговыведительной – с показателями ХС, Апо-В и Фер, кондиционирующей – с ТГ, сурфактантообразующей – с Фер, а интегральное состояние изменений респираторных функций определяется концентрацией в организме ФЛ, ХС, ТГ и ЛПНП, влияющих на РСК.

**Перспективы дальнейших исследований.** Представленные параметры РСК, участвующих в патогенетических построениях респираторной дисфункции при ХРБС, будут способствовать выделению критериев, позволяющих на ранних этапах диагностировать изменения влаговыведительной, диффузионной, кондиционирующей и сурфактантообразующей функций лёгких, а также прогнозировать характер их течения.

### Список литературы

1. Agmon-Levin N. The autoimmune side of heart and lung diseases / N. Agmon-Levin, C. Selmi // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 44. – №1. – P. 1–5.
2. Vieillard-Baron A. Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload / A. Vieillard-Baron, X. Repesse, C. Charron // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – №2. – E. 52.
3. Behar S. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5.839 consecutive patients with acute myocardial infarction / S. Behar, A. Panosh, H. Reicher-Reiss // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 93. – №3. – P. 637–641.
4. Health outcomes associated with lung function decline and respiratory symptoms and disease in a community cohort / P. Baughman, J.L. Marott, P. Lange, M. Andrew // *COPD.* – 2011. – Vol. 8. – №2. – P. 103–113.
5. Miserocchi G. Respiratory mechanics and fluid dynamics after lung resection surgery / G. Miserocchi, E. Beretta, I. Rivolta // *Thorac. Surg. Clin.* – 2014. – Vol. 20. – №3. – P. 345–357.
6. Alonso J.L. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease / J.L. Alonso // *Bronconeumol.* – 2010. – Vol. 46. – Suppl. 3. – P. 18–22.
7. Increased nitric oxide in exhaled air in patients with rheumatic heart disease / Z. Gölbasi, S. Dincer, H. Bayol et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – №1. – P. 27–32.
8. Chui Y.P. A meshless rheological model for blood-vessel interaction in endovascular simulation / Y.P. Chui, P.A. Heng // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 103. – №2–3. – P. 252–261.
9. Lee J. Development and application of a one-dimensional blood flow model for microvascular networks / J. Lee, N. Smith // *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* – 2008. – Vol. 222. – №4. – P. 487–511.
10. 3D flow study in a mildly stenotic coronary artery phantom using a whole volume PIV method / J. Brunette, R. Mongrain, J. Laurier, R. Galaz et al. // *Med. Eng. Phys.* – 2008. – Vol. 30. – №9. – P. 1193–1200.

### References

1. Agmon-Levin, N., & Selmi, C. (2013). The autoimmune side of heart and lung diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(1), 1–5. doi: 10.1007/s12016-012-8335-x.
2. Vieillard-Baron, A., Repesse, X., & Charron, C. (2015). Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload. *Crit Care Med*, 43(2), 52. doi: 10.1097/CCM.0000000000000740.
3. Behar, S., Panosh, A., & Reicher-Reiss, H. (2009). Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5.839 consecutive patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*, 93(3), 637–641.
4. Baughman, P., Marott, J. L., Lange, P., & Andrew, M. (2011). Health outcomes associated with lung function decline and respiratory symptoms and disease in a community cohort. *COPD*, 8(2), 103–113. doi: 10.3109/15412555.2011.558544.
5. Miserocchi, G., Beretta, E., & Rivolta I. (2014). Respiratory mechanics and fluid dynamics after lung resection surgery. *Thorac Surg Clin*, 20(3), 345–357. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.03.001.
6. Alonso, J. L. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Bronconeumol*, 46(3), 18–22.
7. Gölbasi, Z., Dincer, S., Bayol, H., Ugurlu, B., Cicek, D., Keles, T., et al. (2001). Increased nitric oxide in exhaled air in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail*, 3(1), 27–32.
8. Chui, Y. P., & Heng, P. A. (2010). A meshless rheological model for blood-vessel interaction in endovascular simulation. *Prog Biophys Mol Biol*, 103(2–3), 252–261. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.09.003.
9. Lee, J., & Smith N. (2008). Development and application of a one-dimensional blood flow model for microvascular networks. *Proc Inst Mech Eng H*, 222(4), 487–511. doi: 10.1243/09544119JHEIM308.
10. Brunette, J., Mongrain, R., Laurier, J., Galaz R., & Tardif, J. C. (2008) 3D flow study in a mildly stenotic coronary artery phantom using a whole volume PIV method. *Med Eng Phys*, 30(9), 1193–1200. doi: 10.1016/j.medengphy.2008.02.012.

### Сведения об авторе:

Такташов Г. С., к. мед. н., доцент каф. внутренней медицины №1, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, E-mail: doc-tgs@yandex.ru.

### Відомості про автора:

Такташов Г. С., к. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини №1, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, E-mail: doc-tgs@yandex.ru.

### Information about author:

Taktashov G. S., MD, PhD, Associate Professor, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine №1, M. Gorky National Medical University, Donetsk E-mail: doc-tgs@yandex.ru.

Поступила в редакцию 22.05.2015 г.