

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
“БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ”

УДК 612.216.2.015.3

СМИРНОВ  
Александр Сергеевич

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КОНДЕНСАТЕ  
ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСКУССТВЕННОЙ  
ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 03.00.04 – биохимия

Минск, 2006

Работа выполнена в УО “Белорусский государственный медицинский университет”

Научный руководитель: Таганович Анатолий Дмитриевич  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой биологической химии  
УО “Белорусский государственный медицинский университет”

Официальные оппоненты: Прохорова Виолетта Игоревна  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделом лабораторных методов диагностики ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Гуревич Геннадий Львович  
доктор медицинских наук, профессор,  
директор ГУ “Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии”

Оппонирующая организация: УО “Гомельский государственный медицинский университет”

Защита состоится 19 января 2007 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО “Белорусский государственный медицинский университет” (220116, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. 272-55-98, rector@bsmu.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО “Белорусский государственный медицинский университет”

Автореферат разослан “ ” \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертация является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры биохимии Белорусского государственного медицинского университета по теме «Экспериментально обосновать закономерности нарушения метаболизма в клетках легких при синдроме острой дыхательной недостаточности и разработать новые критерии для диагностики развития этого состояния при искусственной вентиляции легких», № гос. регистрации 2005424, сроки выполнения 2004 -2007 гг.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – установить влияние параметров искусственной вентиляции легких на динамику биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха, с тем, чтобы определить возможность их использования для диагностики и прогнозирования повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией.

#### Задачи исследования:

1. Определить критерии сопоставимости результатов исследования биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха, собранного у людей до и после ИВЛ, разработать доступный метод определения нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха.

2. Изучить динамику биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха у больных без нарушения функции внешнего дыхания и определить влияние на нее объема дыхательной смеси и фракционной доли кислорода в составе газовой смеси.

3. Изучить динамику биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с нарушениями функции внешнего дыхания по obstructивному и рестриктивному типам.

4. Определить наиболее информативные показатели конденсата выдыхаемого воздуха в зависимости от типа нарушения функции внешнего дыхания. Оценить возможность их применения для диагностики, прогнозирования и сравнения повреждающего действия различных режимов ИВЛ.

*Объектом* исследования явился конденсат выдыхаемого воздуха больных и здоровых людей.

*Предметом* исследования были закономерности изменения уровня нитритов, нитратов, пероксида водорода, ионов аммония, лактата, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, а также концентрации водородных ионов.

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. При сравнении конденсата выдыхаемого воздуха до и после ИВЛ можно исключить фактор его разведения или концентрирования, а сбор следует проводить с учетом объема выдохнутого воздуха. Восстановление нитратов до нитритов цинком позволяет измерить уровень нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха.

2. У больных с нарушением функции внешнего дыхания уровень биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха отличается от такового у здоровых людей и больных без нарушения функции внешнего дыхания. Эти отличия неодинаковы при обструктивном и рестриктивном типах нарушения функции внешнего дыхания. При нарушении функции внешнего дыхания по обструктивному типу концентрация пероксида водорода и 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха до ИВЛ взаимосвязана с объемом форсированного выдоха.

3. В результате искусственной вентиляции легких в конденсате выдыхаемого воздуха больных, независимо от наличия или отсутствия нарушения функции внешнего дыхания, увеличивается концентрация нитритов, нитратов, пероксида водорода, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, лактата, снижается уровень аммония и рН. Выраженность изменения этих показателей после ИВЛ усиливается при нарушении функции внешнего дыхания, и в наибольшей степени, при рестриктивном его типе.

4. Изменение биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха после ИВЛ зависит от их первоначального (до ИВЛ) уровня, объема дыхательной смеси и концентрации в ней кислорода, используемых во время ИВЛ. У всех больных, подвергающихся ИВЛ, наиболее тесная взаимосвязь с параметрами ИВЛ у концентрации 8-изопростана, нитритов, лактата. Влияние параметров ИВЛ на динамику уровня пероксида водорода, лейкотриена В<sub>4</sub>, нитратов и рН определяется наличием или отсутствием у больных нарушения функции внешнего дыхания. Использование положительного давления в конце выдоха во время ИВЛ у больных с обструктивным типом нарушения функции внешнего дыхания снижает выраженность изменений биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха.

## **Личный вклад соискателя**

Работа выполнена самостоятельно на базе кафедры биологической химии Белорусского государственного медицинского университета. Тема диссертации, ее методическое решение, а также цели и задачи разработаны совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, профессором А.Д. Тагановичем.

Диссертант самостоятельно производил сбор КВВ и определение биохимических показателей КВВ. При участии автора разработана методика определения нитратов в КВВ.

Непосредственно автором осуществлялись научный анализ полученных данных, оценка результатов исследования, подготовка иллюстраций и написание всех разделов диссертации.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты работы были доложены и обсуждены на Международной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Минск), Республиканской конференции «Современная медицина и фармация» (Витебск, 2005), Европейских конгрессах по болезням органов дыхания (Глазго, 2004; Копенгаген, 2005, Мюнхен, 2006), Международной научной конференции «Молодежь в науке – 2005» (Минск), II Международной медико-фармацевтической конференции студентов и молодых ученых (Черновцы, Украина 2005), Республиканской конференции, посвященной 75-летию со дня основания кафедры общей химии (Минск, 2006), научных сессиях БГМУ 2004, 2005, 2006.

### **Опубликованность результатов**

По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 17 статей (10 в рецензируемых журналах, 7 в сборниках трудов), 13 тезисов докладов. 13 работ опубликовано в зарубежных изданиях (3 статьи и 10 тезисов). Без соавторов опубликовано 10 работ. Общее количество страниц опубликованных материалов – 6 авторских листов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 173 страницах печатного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методологии исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического указателя, списка публикаций автора. Диссертация содержит 46 таблиц и 49 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследовании принимали участие три группы больных, которым проводилось хирургическое вмешательство под общей анестезией с применением ИВЛ.

В первую группу входили пациенты, которые оперировались по поводу острого аппендицита (БСМП, г. Минск). Среди них было 19 (54,2%) мужчин и 16 (45,8%) женщин в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст составил  $45,1 \pm 7,7$  лет. При предварительном осмотре у всех пациентов были исключены воспалительные явления со стороны верхних дыхательных путей, в анамнезе отсутствовали сведения о хронических заболеваниях дыхательной системы. Распределение по стадиям болезни было следующим: острый серозный аппендицит – 19 (54,2%), острый флегмонозный аппендицит – 16 (45,8%).

Вторая группа – больные хронической обструктивной болезнью легких в стадии ремиссии с нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу, которым проводилась диагностическая видеоторакоскопия в хирургическом отделении НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ. В эту группу входили 24 мужчины (60,0%) и 16 женщин (40,0%) средний возраст которых составлял  $51,7 \pm 7,1$  года. Для диагностики степени обструкции и рестрикции использовался объем форсированного выдоха за одну секунду ( $ОФВ_1$ ) –  $1,87 \pm 0,28$  л ( $51,1 \pm 7,6\%$  от должной величины), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) –  $4,00 \pm 0,67$  л ( $87,3 \pm 16,6\%$  от должной величины), индекс Тиффно –  $48,2 \pm 12,3$ .

В третью группу входили больные саркоидозом легких II и III стадии с рестриктивными нарушениями, которым проводилась диагностическая видеоторакоскопия в хирургическом отделении НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ (таблица 2.3). Среди них были 21 мужчина (66,0%) и 11 женщин (34,0%) средний возраст которых составлял  $49,2 \pm 5,5$  года.  $ОФВ_1$  –  $2,57 \pm 0,43$  л ( $70,7 \pm 12,6\%$  от должной величины), ЖЕЛ –  $3,03 \pm 0,46$  л ( $66,0 \pm 10,2\%$  от должной величины), индекс Тиффно –  $86,0 \pm 12,2$ .

Для сравнения в ряде случаев использовались результаты определения биохимических показателей в КВВ, полученном у здоровых людей (контрольная группа). Среди них было 12 (60,0%) мужчин и 8 (40,0%) женщин в возрасте от 19 до 51 года, средний возраст составил  $34,6 \pm 9,8$  лет; рост  $170,9 \pm 7,7$  см; вес  $68,6 \pm 13,0$  кг. При предварительном осмотре у всех добровольцев были исключены воспалительные явления со стороны верхних дыхательных путей, в анамнезе отсутствовали сведения о хронических заболеваниях дыхательной системы.

**Проведение ИВЛ.** У всех пациентов применялась одинаковая техника анестезии: премедикация – промедол, атропин; вводный наркоз – тиопентал натрия, сукцинилхолин с последующей интубацией трахеи; поддержание анестезии – фентанил, диазепам; миорелаксация – ардуан. Осложнений анестезии не наблюдалось во всех случаях.

Длительность ИВЛ составила  $59,6 \pm 13,4$  мин, при этом статистических различий в длительности ИВЛ в зависимости от группы больных не было. ИВЛ

проводилась с контролем по объему. В исследование включались лишь те больные, дыхательный объем ( $V_t$ ) у которых устанавливали в пределах 6-11 мл/кг (в расчете на должную массу тела), а концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси – от 30 до 50%. Больные с нарушением ФВД по обструктивному типу вентилировались с применением положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и без него ( $n=20$  для каждой из подгрупп).

Основными показателями адекватности ИВЛ являлось поддержание уровня насыщения крови кислородом  $SaO_2$  не меньше 95% (пульсоксиметрия) и  $pCO_2$  на выдохе в интервале 30-40 мм.рт.ст. (капнометрия). При невозможности поддержания гемодинамики и газообмена на должном уровне при заданных параметрах вентиляции в течение всей ИВЛ пациенты исключались из эксперимента.

**Сбор конденсата выдыхаемого воздуха.** КВВ собирали с помощью системы, состоящей из загубника, соединительной трубки со слюноулавливателем и стеклянного конденсора, основанного на принципе противотока. К полученной системе на выходе подключался газовый счетчик (модель GGT 1,6, Брест, Беларусь), который позволял оценить общий объем выдохнутого воздуха (ОВВ). Для охлаждения конденсор погружался в емкость с тающим льдом. С целью снижения контактной активности стекла и уменьшения необратимой адсорбции лейкотриена  $B_4$  (Л- $B_4$ ) и 8-изопростана (8-И) конденсирующая поверхность силиконировалась.

**Методы измерения показателей КВВ.** Концентрацию пероксида водорода (Н. Gallati, I. Pracht, 1985), нитритов (L.C. Green, 1982), ионов аммония (В. Ф. Волынец, 1977), 8-изопростана (G. E. Caragnano, 2002), лейкотриена  $B_4$  (A. Antczak, 2002), лактата (С. Gessner, 2003) измеряли спектрофотометрически. Уровень нитратов определяли разработанным нами методом восстановления цинком (Смирнов, 2006). Кислотность КВВ измеряли потенциометрически с использованием микронасадки.

**Статистическая обработка результатов.** Проверку распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, а также построения гистограмм распределения. Для сравнения двух количественных признаков применялся критерий Стьюдента при условии, что оба признака имели нормальное распределение. В случаях, когда распределение признаков было отлочно от нормального, применялись непараметрические методы: различия между группами выявляли с помощью U-теста Манна – Уитни, парные сравнения оценивали по критерию Уилкоксона. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана: 25%-75% интерквартильный интервал для распределения, отличного от нормального, при уровне значимости  $p<0,05$ .

Зависимость между параметрами ИВЛ и маркерами в КВВ исследовалась методом линейного МРА с использованием программного приложения “Статистика 6.0” Помимо изучаемых нами параметров ИВЛ ( $\text{FiO}_2$  и  $V_t$ ), в качестве влияющих (независимых) факторов учитывался рост, вес, возраст, значения функциональных тестов легких, общая тяжесть состояния. Вклад каждой независимой переменной в изменение концентрации биохимических показателей КВВ оценивался по коэффициентам регрессии  $\beta$ . Анализ качества полученных регрессионных моделей производился путем проверки их информативности, адекватности и устойчивости. Информативность построенной модели оценивалась по коэффициенту множественной корреляции  $R$  и уровню  $R^2$ . Для достижения устойчивости модели был выполнен ряд условий: факторные (влияющие) признаки были некоррелированы (отсутствие мультиколлинеарности). Они были точно замерены, и в их измерениях отсутствовала автокорреляция, т.е. значения признаков у одного больного не зависели от значений признаков у других больных.

### **Стандартизация сбора КВВ до и после ИВЛ**

Нами измерен объем КВВ и ОВВ до и после ИВЛ. Различия между показателями объема КВВ и ОВВ у больных до ИВЛ по сравнению с контрольной группой были недостоверны. Однако после ИВЛ попарный тест выявил достоверное (по сравнению с состоянием до ИВЛ) снижение как объема КВВ (1,17: 0,82–1,42 против 1,32:0,95–1,53 мл,  $n = 20$ ;  $p < 0,01$ ), так и ОВВ (124,0: 88,0–149,0 против 139,5: 98,0–162,5 мл,  $n = 20$ ;  $p < 0,02$ ). Помимо этого, у всех испытуемых была выявлена сильная корреляционная зависимость между количеством КВВ и ОВВ (до ИВЛ ( $n = 20$ ):  $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ; после ИВЛ ( $n = 20$ ):  $r = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ; контроль ( $n = 20$ ):  $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ). Из обнаруженной взаимосвязи следует, что количество конденсата у разных больных будет сопоставимо, если они выдохнут одинаковое количество воздуха. Это подтверждено пересчетом количества КВВ на 100 л ОВВ. У больных до и после ИВЛ, а также по сравнению с контролем данный показатель был одинаковым (контроль: 0,98:0,93–1,05; до ИВЛ: 0,92:0,92–0,99; после ИВЛ: 0,92:0,90–0,96 мл). Этот факт является очень существенным при сборе КВВ у больных после ИВЛ, когда на дыхание еще влияют наркотические анальгетики и нейролептики. У таких больных изменена глубина и частота дыхания, однако на 100 л выдохнутого воздуха приходится такой же, как и до ИВЛ, объем КВВ. Соответственно, если до ИВЛ сбор КВВ проводился в течение фиксированного времени (например, 15 мин), то после ИВЛ критерием являлся ОВВ, который должен был не отличаться от его значения до ИВЛ. Согласно полученным данным при сборе КВВ после ИВЛ в течение 15 мин объем провентилированного воздуха был на



11,1% ниже, чем до ИВЛ. Следовательно, для получения такого же, как до ИВЛ объема КВВ, время сбора должно быть увеличено.

Одинаковое количество КВВ, пересчитанное на 100 л ОВВ до и после ИВЛ, свидетельствует о том, что за время краткосрочной ИВЛ выраженных изменений в интенсивности формирования конденсата не произошло. Следовательно, можно исключить фактор разведения или концентрирования КВВ в результате ИВЛ. Этот факт обосновывает возможность сравнительного изучения концентрации биохимических показателей до и после ИВЛ без дополнительного учета баланса воды в дыхательной системе.

### **Метод восстановления нитратов цинком**

Определение нитратов производили разработанным нами методом восстановления цинком (Смирнов, 2006). Он основан на возможности Zn в слабокислой и нейтральной среде восстанавливать нитраты до нитритов с последующим определением общего количества нитритов.

Металлический Zn предварительно измельчали до мелкодисперсного порошка, после чего производили его меднение посредством активного перемешивания с 0,3М раствором  $\text{CuSO}_4$  в течение 1 минуты. Избыток металлической меди удалялся тщательной промывкой деионизированной водой, после чего Zn растворяли и вымывали 0,1Н HCl. Затем цинк высушивался на открытом воздухе.

Время, необходимое для восстановления нитратов в нитриты, а также концентрацию цинка определяли экспериментально. Для этого к двум растворам нитрата натрия (2 мкмоль/л и 15 мкмоль/л) добавляли различное количество цинка (1, 2, 3, 5, 7, 9, 15, 30 мг/мл) и инкубировали в течение 20 мин, интенсивно перемешивая. Наибольший процент восстановления определялся при добавлении цинка в концентрации 5 мг/мл. Такое количество цинка использовали, затем, для выявления оптимального времени инкубации (10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 60 мин). Наибольший процент восстановления выявлен при инкубации в течение 20 мин. Эффективность восстановления нитратов оценивалась по количеству измеренных нитритов и составила (при концентрации цинка 5 мг/мл и времени 20 мин)  $93,4 \pm 9,6\%$ .

Помимо этого, оценивалась также вероятность восстановления нитратов не до нитритов, а до аммиака. Для этого к стандартным растворам нитрата натрия (от 0,5 до 20 мкмоль/л) после центрифугирования добавляли реактив Несслера и проводили спектрофотометрическое исследование полученного раствора при длине волны 700 нм. Во всех пробах аммиак обнаружен не был.

Восстановление нитратов в КВВ осуществлялось аналогично методике восстановления стандартных растворов. Однако, КВВ может содержать многие вещества-восстановители – цистеин, глутатион, аскорбиновую кислоту,

НАДФН. Эти компоненты потенциально могут взаимодействовать с реактивом Грисса (М. А. Titheradge, 1998), изменяя, тем самым, показатели  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ . Для определения такого влияния мы использовали следующий подход: конденсат от одного пациента был разделен на четыре группы (в каждой группе по пять проб). В первой группе определяли эндогенный уровень нитритов по стандартной методике. Во второй к каждой пробе был добавлен  $\text{NaNO}_2$  в концентрации 7,5 мкмоль/л, а затем проведено определение общего уровня  $\text{NO}_2^-$  (эндогенного и экзогенного). Аналогичная процедура была повторена для нитратов. Известное количество  $\text{NaNO}_3$  (7,5 мкмоль/л) было добавлено в КВВ (третья группа – эндогенный уровень и четвертая группа эндогенный + экзогенный). Результаты в пробах с добавленным стандартом  $\text{NaNO}_2$ , показали, что извлечение предварительно внесенных нитритов составляет  $97,4 \pm 8,2\%$  от добавленного вещества. В случае восстановления цинком добавленных в КВВ нитратов, образовавшиеся нитриты составляли  $91,6 \pm 8,9\%$  от первоначального уровня нитратов.

Таким образом, определение нитратов с помощью разработанного нами метода эффективно для исследования метаболитов монооксида азота в КВВ. В отличие от метода, где в качестве восстановителя используется кадмий, он более точен, способность его восстанавливать  $\text{NO}_3^-$  в  $\text{NO}_2^-$ , практически, не ингибируется в КВВ. Использование цинка в качестве восстановителя является более надежным, чем применение нитратредуктазы из-за сложности контроля реакции, катализируемой этим ферментом и более доступным.

### **Влияние ИВЛ на уровень биохимических показателей КВВ**

У больных с нарушением ФВД уровень показателей в КВВ был изменен еще до ИВЛ, как по сравнению со здоровыми людьми, так и с больными без нарушений ФВД (таблица 1). При нарушении ФВД по обструктивному типу уровень нитритов, пероксида водорода, 8-изопростана и лейкотриена  $\text{B}_4$  в КВВ до ИВЛ повышен, а ионов аммония и рН – снижен. Кроме этого, выявлена корреляция  $\text{ОФВ}_1$  с уровнем  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $r = -0,76$ ;  $r^2 = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ) и 8-И ( $r = -0,64$ ;  $r^2 = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ). При рестриктивном типе нарушения ФВД уровень  $\text{H}_2\text{O}_2$ , нитратов, 8-И, Л- $\text{B}_4$  был повышен, а  $\text{NH}_4^+$  – снижен.

После проведения ИВЛ уровень всех изучаемых показателей достоверно изменился по сравнению с состоянием до ИВЛ у всех больных. Оказалось, что закономерности изменения количества нитритов и нитратов в КВВ в результате ИВЛ различны. До ИВЛ уровень  $\text{NO}_2^-$  в КВВ повышен по сравнению с контролем у больных с обструктивным типом нарушения ФВД, а уровень  $\text{NO}_3^-$  – при рестриктивных нарушениях. Суммарный же показатель,  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ , в этих группах оказался, практически, одинаково повышенным по сравнению с

Таблица 1 – Влияние ИВЛ на показатели КВВ

Показатель КВВ	контроль	Группа больных без нарушений ФВД		Группа больных с нарушениями ФВД по обструктивному типу			Группа больных с нарушениями ФВД по рестриктивному типу	
		до ИВЛ	после ИВЛ	до ИВЛ	после ИВЛ		до ИВЛ	после ИВЛ
					без ПДКВ	с ПДКВ		
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	1,18±0,42	1,22±0,44	1,99±0,69**	1,96±0,42*	3,29±0,46**	2,67±0,25**	1,39±0,58	3,09±0,55**
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	0,42: 0,31–0,92	0,45: 0,24–0,83	1,82: 1,03–2,29**	0,50: 0,32–0,75	2,16: 1,89–2,55**	1,87: 1,59–2,29**	1,11: 0,94–1,25*	1,54: 1,30–1,65**
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	1,74±0,47	1,82±0,57	3,63±1,18**	2,52±0,58*	5,56±1,00**	4,59±0,56**	2,50±0,62*	4,59±0,59**
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , мкмоль/л	0,28±0,12	0,27±0,15	0,45±0,27**	0,83±0,20*	1,67±0,16**	1,61±0,18**	1,18±0,23*	1,76±0,17**
8-И, пг/мл	–	5,8: 5,0–10,1	35,5: 22,0–45,6**	12,1: 8,2–18,1	53,5: 43,7–62,7**	22,1: 14,8–32,0**	13,3: 9,4–20,8	52,4: 42,1–60,0**
Л-В <sub>4</sub> , пг/мл	–	12,6: 7,8 – 19,7	37,2: 28,2 – 48,6**	21,8: 16,7–29,2	62,8: 54,9–79,7**	41,8: 34,0–69,6**	18,3: 12,7–22,5	57,2: 34,2–75,3**
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , мкмоль/л	227,9±51,7	222,6±35,5	148,3±41,4**	190,1±26,3*	129,3±55,1**	141,9±44,4**	202,8±32,7*	133,4±48,8**
лактат, мкмоль/л	0,85±0,25	0,95±0,21	1,33±0,24*	0,80±0,34	1,61±0,27**	1,25±0,24**	0,69±0,35	1,56±0,24**
pH	7,11±0,34	7,17±0,29	6,50±0,61**	6,76±0,51*	6,26±0,67**	6,36±0,42**	6,97±0,34	6,29±0,54**

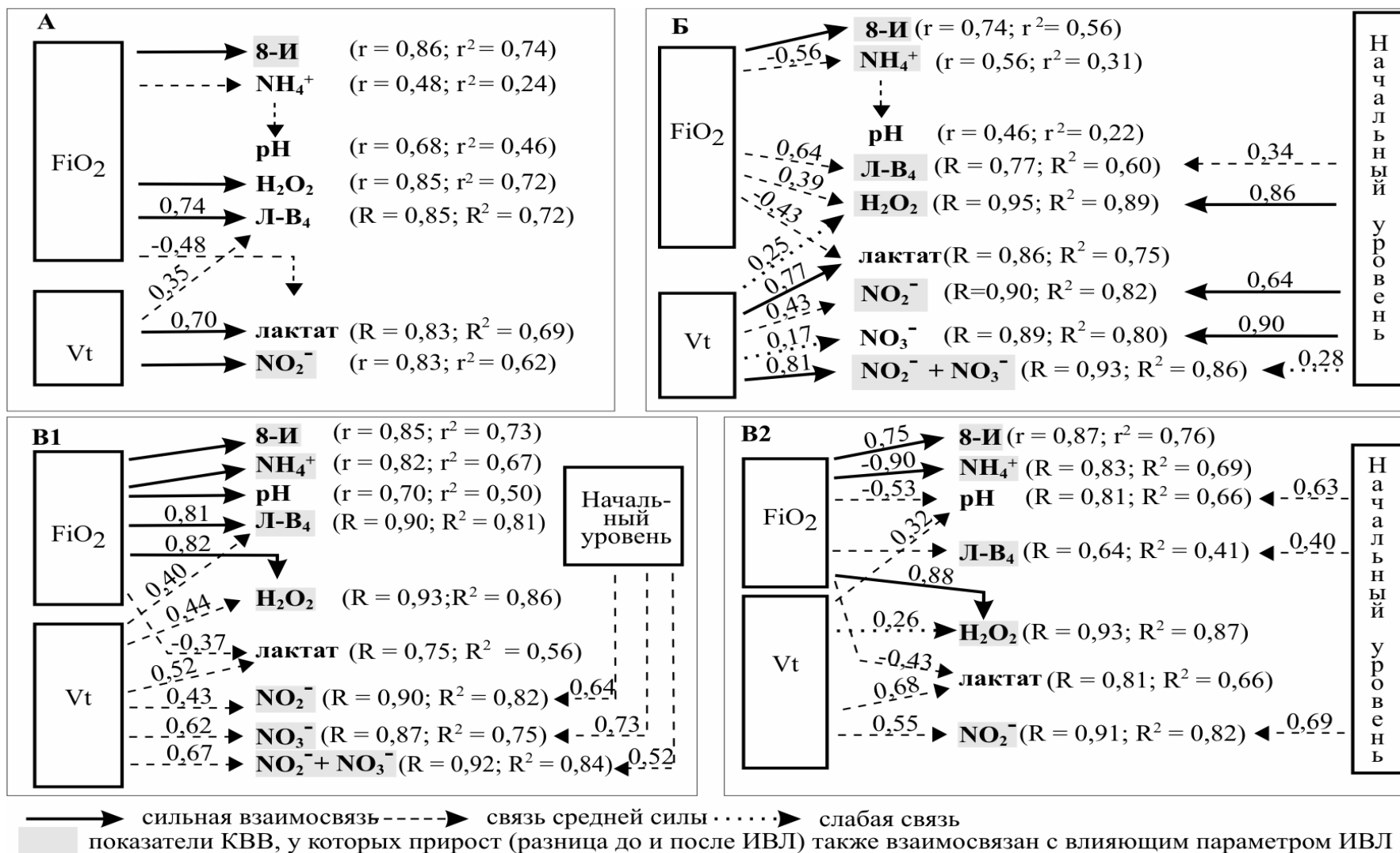
Примечание – p<0,05: \* – по сравнению с контролем, \*\* – по сравнению с уровнем показателя до ИВЛ

контролем, и свидетельствует о том, что уже до ИВЛ метаболизм оксида азота изменен как при рестриктивном, так и при обструктивном типе нарушения ФВД. Во всех группах обследованных больных концентрация нитритов в КВВ до ИВЛ выше, чем нитратов. В группе больных без нарушений ФВД после ИВЛ доля нитритов уменьшается с 69% до 54% ( $p < 0,001$ ). Такие же изменения наблюдаются и в группе больных с нарушениями ФВД по обструктивному типу, где вклад нитритов в общий уровень  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  снижается с 78% (до ИВЛ) до 58/59% после ИВЛ (с ПДКВ/без ПДКВ). У больных с рестриктивными нарушениями ФВД, наоборот, доля нитритов после ИВЛ увеличилась с 55 до 67%.

Эти результаты демонстрируют, что ИВЛ влияет на соотношение конечных метаболитов NO в КВВ. Баланс  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  в КВВ у больных с нарушением ФВД по обструктивному типу и больных без нарушения ФВД, приблизительно, одинаково сдвигается в результате ИВЛ в сторону снижения относительного количества  $\text{NO}_2^-$ . При рестриктивном типе нарушения ФВД ИВЛ приводит к обратному явлению – увеличению доли  $\text{NO}_2^-$  на 12% ( $p < 0,001$ ).

Сопоставление концентрации показателей в КВВ после ИВЛ со значениями объема дыхательной смеси и фракции кислорода, использованными во время ИВЛ, показало, что данные параметры влияют на состав КВВ после ИВЛ. Такое влияние подтверждено множественным линейным регрессионным анализом, результаты которого суммированы на рисунке 1.

Обнаружено, что применение более высоких значений  $\text{FiO}_2$  во время ИВЛ сопряжено с повышением концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 8-И, Л-В<sub>4</sub> в КВВ после ИВЛ во всех изучаемых группах больных. Например, у больных без нарушения ФВД при использовании  $\text{FiO}_2 = 50\%$  уровень  $\text{H}_2\text{O}_2$  в КВВ после ИВЛ выше по сравнению с таковым при  $\text{FiO}_2 = 30\%$  на 256% ( $0,90 \pm 0,11$  против  $0,25 \pm 0,15$  мкмоль/л), концентрация 8-И – на 290% ( $55,0 \pm 9,5$  против  $14,1 \pm 8,3$  пг/мл), Л-В<sub>4</sub> – на 119% ( $62,3 \pm 15,0$  против  $28,4 \pm 9,7$  пг/мл). Для количественной оценки взаимосвязи этих показателей КВВ с  $\text{FiO}_2$  построены линейные регрессионные модели, которые указывают на то, что от 41 до 87% изменчивости их концентрации после ИВЛ обусловлено влиянием данного фактора ИВЛ. У больных с нарушением ФВД обнаружена также выраженная взаимосвязь между величиной фракции кислорода в дыхательной смеси и приростом данных показателей после ИВЛ (т.е. разницей концентрации до и после ИВЛ). У больных с нарушением ФВД по обструктивному типу влияние фракции кислорода на количество 8-И и  $\text{H}_2\text{O}_2$  в КВВ после ИВЛ оказалось настолько значительным, что исчезла ранее имевшаяся взаимосвязь между уровнем 8-И,  $\text{H}_2\text{O}_2$  в КВВ до ИВЛ и  $\text{O}_2\text{FV}_1$ . Это указывает на то, что после ИВЛ доминирующее влияние на уровень 8-И и  $\text{H}_2\text{O}_2$  в КВВ уже оказывает не тяжесть патологического процесса, а ИВЛ. Так, у больных, которым ИВЛ проводилась без использования ПДКВ, при  $\text{FiO}_2 = 40\%$



**Рисунок 1 – Сводная схема влияния параметров ИВЛ на изучаемые биохимические показатели в КВВ после ИВЛ**

Примечание – Сила связи выражена в  $\beta$ -коэффициентах (их значения проставлены над стрелками). В скобках для каждого показателя КВВ приведен коэффициент множественной регрессии R (или корреляции  $r$  в случаях, когда влияет только один фактор) и детерминации  $R^2$ .

концентрация  $\text{H}_2\text{O}_2$  составила  $1,84 \pm 0,08$  мкмоль/л, что на 154% выше, чем до ИВЛ ( $0,83 \pm 0,14$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), и на 84% больше, чем при  $\text{FiO}_2 = 32\%$  ( $1,48 \pm 0,11$ ;  $p < 0,001$ ). Применение  $\text{FiO}_2 = 40\%$  у больных с ПДКВ привело к повышению  $\text{H}_2\text{O}_2$  после ИВЛ до  $1,82 \pm 0,11$  мкмоль/л, что на 102% выше, чем концентрация  $\text{H}_2\text{O}_2$  до ИВЛ ( $0,90 \pm 0,17$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и на 31% больше, чем при  $\text{FiO}_2 = 32\%$  ( $1,39 \pm 0,14$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ).

Анализ взаимосвязи изучаемых показателей КВВ с дыхательным объемом, применяемым во время ИВЛ, выявил выраженное влияние данного параметра ИВЛ на уровень нитритов. Построенные линейные модели взаимосвязи уровня  $\text{NO}_2^-$  с  $V_t$  указывают на то, что 62-82% изменчивости этого показателя после ИВЛ связано с действием  $V_t$ . Характерно, что у больных без нарушения ФВД использование низких значений  $V_t$  (6-8 мл/кг) не приводило к существенному изменению уровня  $\text{NO}_2^-$  в КВВ после ИВЛ, в то время как у больных с нарушением ФВД количество нитритов после ИВЛ повышается уже при минимальном уровне  $V_t = 6$  мл/кг. У всех больных прирост этого показателя в КВВ после ИВЛ, по сравнению с до ИВЛ, также связан с  $V_t$ . У больных с рестриктивным типом нарушения ФВД, а также с обструктивным типом, но без использования ПДКВ во время ИВЛ, более высокому дыхательному объему провентирированной смеси соответствует также более высокая концентрация нитратов в КВВ после ИВЛ. Так, прирост уровня  $\text{NO}_3^-$  в КВВ после ИВЛ у больных с рестриктивным типом нарушения ФВД на 36% выше при использовании  $V_t=9$  мл/кг, чем при  $V_t=7$  мл/кг ( $0,45 \pm 0,11$  против  $0,33 \pm 0,09$  мкмоль/л;  $p < 0,02$ ). При обструктивном типе (без ПДКВ) использование объема дыхательной смеси 9 мл/кг вызывало более выраженное повышение концентрации нитратов после ИВЛ, чем при  $V_t=6$  мл/кг ( $2,90 \pm 0,83$  против  $1,62 \pm 0,31$  мкмоль/л, соответственно;  $p < 0,003$ ). В этих группах имеется не только сильная взаимосвязь между концентрацией обоих метаболитов оксида азота, а также суммарного уровня (нитриты + нитраты) после ИВЛ с величиной  $V_t$ , но и с начальным (до ИВЛ) значением каждого показателя. У больных с нарушениями ФВД по обструктивному типу, которым не применялось ПДКВ во время ИВЛ, эти влияющие факторы ответственны за 84% изменчивости концентрации  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  после ИВЛ, а у больных с рестриктивным типом нарушения ФВД – за 86%.

На некоторые определяемые показатели КВВ обнаружено влияние сразу двух параметров ИВЛ. В частности, это относится к уровню лактата у всех обследованных больных. Применение большого дыхательного объема сопровождается высокой концентрацией лактата в КВВ после ИВЛ, в то время как использование высоких значений  $\text{FiO}_2$  – к снижению его количества. Построенные линейные модели взаимосвязи с  $\text{FiO}_2$  и  $V_t$  объясняют от 56 до 75% изменчивости концентрации лактата в КВВ после ИВЛ. Кроме лактата от обоих параметров ИВЛ у больных без нарушений ФВД оказался зависимым уровень

Л-В<sub>4</sub>. А у больных с нарушениями ФВД от Vt и FiO<sub>2</sub> зависело количество H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в КВВ.

Наиболее глубокие изменения показателей КВВ после ИВЛ наблюдались у больных с нарушениями ФВД по рестриктивному типу. Это выражалось в большем приросте (разница до и после ИВЛ) уровня нитритов, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, лактата, снижении количества ионов аммония и рН КВВ. В этой группе определялась коррелятивная связь большинства показателей КВВ после ИВЛ с их начальным (до ИВЛ) уровнем. Сильная зависимость от начальной концентрации обнаружена для пероксида водорода, нитритов, нитратов. Взаимосвязь умеренной силы выявлена для лейкотриена В<sub>4</sub>, слабая – для суммарного уровня нитриты+нитраты.

При нарушении ФВД по обструктивному типу изменение показателей КВВ было меньшим у тех больных, которым во время ИВЛ применялось ПДКВ, по сравнению с теми, у кого ИВЛ проводилось без его использования. В этой подгруппе (с ПДКВ) изменения в КВВ были наиболее приближены к таковым у больных без патологии легких. Так, после применения положительного давления в конце выдоха более низкими после ИВЛ были значения нитритов (по сравнению с больными без ПДКВ). По сравнению со всеми другими обследованными больными отмечен наименьший подъем уровня 8-изопростана и лейкотриена В<sub>4</sub> после ИВЛ. Уровень 8-И при всех использованных значениях FiO<sub>2</sub> и Vt в КВВ был существенно ниже, чем при аналогичных параметрах ИВЛ у больных, которые вентилировались без ПДКВ. Применение ПДКВ приводило к снижению и нормализации концентрации лактата в КВВ уже при FiO<sub>2</sub>=34%, в то время как у больных без нарушений ФВД это происходит только при FiO<sub>2</sub> = 48%, а в остальных группах вообще не наблюдалось. Это указывает на то, что применение ПДКВ снижает повреждающее действие ИВЛ у больных с обструктивными нарушениями.

У больных с нарушениями ФВД нами установлена взаимосвязь начальной (до ИВЛ) и конечной (после ИВЛ) концентрации ряда показателей КВВ (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Л-В<sub>4</sub>, рН, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Очевидно, изначально присутствующие функциональные и морфологические изменения в легких усиливают воздействие ИВЛ на легкие. В пользу этого свидетельствует более значительный, по сравнению с группой больных без патологии легких, прирост средних значений и медиан всех определяемых показателей в КВВ после ИВЛ (по сравнению с до ИВЛ) при различных значениях Vt и FiO<sub>2</sub>. Эти данные наводят на мысль о том, что стандартные параметры ИВЛ могут быть высокими для таких больных.

Изученные биохимические показатели КВВ несут разную практическую ценность. У людей без патологии дыхательной системы нет взаимосвязи определяемых показателей до и после ИВЛ. Значит, вряд ли можно использовать их исходные значения (до ИВЛ) для прогноза повреждающего действия ИВЛ.

Вместе с тем, мониторинг механического перерастяжения у таких пациентов может осуществляться путем измерения концентрации нитритов, т.к. в нашем исследовании изменение их уровня выражено зависело только от  $V_t$ . Повреждающее действие  $F_iO_2$  на легкие следует мониторировать по концентрации 8-изопростана и пероксида водорода в КВВ. Исследование уровня лактата и Л-В<sub>4</sub> может дополнить информацию о повреждающем действии ИВЛ, т.к. их уровень в КВВ после ИВЛ зависит от обоих параметров.

У больных с нарушением ФВД концентрация ряда показателей КВВ зависит не только от параметров ИВЛ, но и от первоначального уровня. Такой вид множественной зависимости дает возможность на основе значений до ИВЛ прогнозировать повреждающее действие ИВЛ и подбирать адекватные схемы вентиляции. Информативным показателем прогнозирования и мониторинга механического перерастяжения может выступать  $NO_2^-$ . Соответственно, чем выше уровень нитритов до ИВЛ, тем больший его подъем следует ожидать после ИВЛ с высоким  $V_t$ . Если у больных с обструктивным типом нарушения ФВД ПДКВ не применяется, то более информативным показателем для оценки перерастяжения выступает суммарный уровень катаболитов оксида азота  $NO_2^- + NO_3^-$ . В данной подгруппе, а также у больных с рестриктивным типом нарушения ФВД, он наиболее сильно взаимосвязан как с  $V_t$ , так и с уровнем до ИВЛ. Информативным показателем влияния  $F_iO_2$  на легкие в группах с нарушениями ФВД является 8-изопростан. У больных с рестриктивными нарушениями при анализе Л-В<sub>4</sub> возможно прогнозирование повреждающего действия  $F_iO_2$ . У больных с обструктивными заболеваниями, которым во время ИВЛ планируется применение ПДКВ, повреждающее действие  $F_iO_2$  можно заподозрить на основании измерения концентрации  $NH_4^+$  и рН. Наконец, у больных с нарушением ФВД обнаруженная существенная зависимость уровня  $H_2O_2$  и лактата в КВВ после ИВЛ от обоих исследуемых параметров ИВЛ ( $F_iO_2$  и  $V_t$ ) может быть использована для анализа их сочетанного воздействия на легкие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. При определении влияния ИВЛ на показатели в конденсате выдыхаемого воздуха сбор конденсата необходимо производить с учетом объема выдохнутого воздуха. Восстановление нитратов цинком позволяет доступно, точно и чувствительно измерить их уровень в КВВ [5, 10, 13, 19, 20, 24, 29, 30].

2. У больных с нарушением ФВД состав КВВ до ИВЛ отличается от такового у здоровых людей и больных без нарушения ФВД. При обструктивном типе нарушения ФВД это проявляется в увеличении концентрации нитритов, пероксида водорода, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, снижении уровня ионов ам-



мония и рН. Имеется прямая взаимосвязь количества пероксида водорода и 8-изопростана с объемом форсированного выдоха. У больных с рестриктивным типом нарушения ФВД в КВВ повышена концентрация пероксида водорода, нитратов, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, снижен уровень ионов аммония, отношение нитриты/нитраты [2, 3, 6, 8, 9, 14, 15, 16, 21, 25, 26, 27].

3. Применение ИВЛ оказывает влияние на биохимические показатели в КВВ. После ИВЛ, по сравнению с состоянием до ИВЛ, увеличена концентрация нитритов, нитратов, пероксида водорода, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, лактата, снижена концентрация ионов аммония и водорода. Выраженность этих изменений усиливается при наличии предшествующих функциональных нарушений дыхания. Наиболее глубокие изменения показателей КВВ в результате ИВЛ происходят у больных с нарушениями ФВД по рестриктивному типу [2, 4, 6, 9, 22, 23].

4. На изменение биохимических показателей в КВВ после ИВЛ влияют параметры ИВЛ. Имеется прямая зависимость между ростом концентрации 8-изопростана в КВВ и фракции кислорода в дыхательной смеси. Количество нитритов зависит от объема вентилируемой газовой смеси, а уровень лактата – от обоих этих параметров ИВЛ. У больных с нарушением ФВД по обструктивному и рестриктивному типам дыхательный объем и фракция кислорода ответственны за 86-89% диапазона увеличения концентрации пероксида водорода в КВВ после ИВЛ. При нарушении ФВД по рестриктивному типу, обструктивному типу без применения положительного давления в конце выдоха, а также у больных без нарушения ФВД изменение более 60% значений концентрации лейкотриена В<sub>4</sub> в КВВ после ИВЛ обусловлено примененным во время ИВЛ объемом дыхательной смеси и фракции в ней кислорода [2, 6, 9, 17, 18, 30].

5. Применение положительного давления в конце выдоха во время ИВЛ у больных с нарушением ФВД по обструктивному типу сопровождается менее выраженным изменением концентрации нитритов (на 18,6%), 8-изопростана (на 55,1%), лейкотриена В<sub>4</sub> (на 27,0%) и лактата (на 22,8%) в КВВ после ИВЛ. В результате, значения этих показателей у них в данный период приближены к таковым у больных без нарушения ФВД [9,17].

6. У больных с нарушением ФВД концентрация нитритов, нитратов, Л-В<sub>4</sub>, рН и Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> в КВВ после ИВЛ зависит от исходного (до ИВЛ) их уровня. В результате, абсолютный прирост значений этих показателей (разница до и после ИВЛ) у данной категории больных, при соответствующих параметрах ИВЛ, особенно высок [7, 9].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Пересчет собранного КВВ на объем выдохнутого воздуха обеспечивает сопоставимость результатов его исследования до и после ИВЛ и рекомендуется к использованию в качестве обязательного условия.

Разработанный метод восстановления нитратов в нитриты цинком рекомендуется для широкого использования при оценке концентрации нитратов в КВВ и, возможно, других биологических жидкостей, в норме и при патологии.

КВВ является перспективным материалом для оценки повреждающего действия ИВЛ на легкие, поскольку биохимические показатели в нем зависят от дыхательного объема и фракции кислорода в вентилируемой газовой смеси. При этом, наибольшую ценность представляет определение уровня нитритов, 8-изопростана, лактата,  $H_2O_2$ , лейкотриена  $B_4$ , а у больных с нарушением ФВД, дополнительно, суммарного уровня «нитриты + нитраты».

Угроза повреждения легких наиболее вероятна, когда концентрация показателя КВВ после ИВЛ выходит за пределы нормального его диапазона до ИВЛ (среднее значение  $\pm$  два среднеквадратичных отклонения). У больных без нарушения ФВД такая угроза возможна, если концентрация показателя нитритов в КВВ после ИВЛ превышает значение 2,10 мкмоль/л, пероксида водорода – 0,57 мкмоль/л, лактата – 1,37 мкмоль/л. У больных с нарушением ФВД по обструктивному типу этот предел составляет 2,80 мкмоль/л для нитритов, 3,68 мкмоль/л для суммарного уровня нитритов и нитратов, 34,4 пг/мл для 8-изопростана, 1,48 мкмоль/л для лактата, 1,23 мкмоль/л для пероксида водорода, а также, при уменьшении концентрации ионов аммония ниже 138,4 мкмоль/л и рН - ниже 5,66. У больных с нарушением ФВД по рестриктивному типу повреждение легких можно заподозрить, если уровень нитритов в КВВ после ИВЛ выше 2,55 мкмоль/л, а суммарная концентрация нитритов и нитратов – 3,74 мкмоль/л, пероксида водорода – 1,64 мкмоль/л, лактата – 1,41 мкмоль/л, 8-изопростана – 33,0 пг/мл, лейкотриена  $B_4$  – 31,5 пг/мл.

У больных с рестриктивным типом нарушения ФВД, чем выше начальная (до ИВЛ) концентрация  $L-B_4$  в КВВ (в интервале 6,2 – 31,5 пг/мл), тем больший подъем ее следует ожидать после ИВЛ в результате воздействия  $FiO_2$ . Эта закономерность может использоваться при прогнозировании повреждающего действия на легкие фракции кислорода в дыхательной смеси.

Благоприятная динамика уровня нитритов, 8-изопростана, лейкотриена  $B_4$  и лактата в КВВ свидетельствует в пользу применения положительного давления в конце выдоха во время ИВЛ у больных с нарушением ФВД по обструктивному типу.

# СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

## Статьи в журналах

1 Смирнов, А. С. Конденсат выдыхаемого воздуха. Подходы к диагностике заболеваний легких. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович, А. Е. Скрягин // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 17-19.

2 Таганович, А. Д. Клеточные механизмы и поиск маркеров развития острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). / А. Д. Таганович, О. А. Головач, Е. М. Лобанова, А. С. Смирнов // Буковинский медицинский вестник. – 2005. – № 2. – С. 234-236.

3 Смирнов, А. С. Оценка повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией, при помощи исследования конденсата выдыхаемого воздуха. / А. С. Смирнов // Медицинская панорама. – 2005. – № 10. – С. 16-18.

4 Влияние искусственной вентиляции легких при проведении общей анестезии на состояние показателей метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович, А. Е. Скрягин, Д. Г. Печинский, Э. В. Мицкевич, А. И. Алесич, Е. М. Скрягина // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 1. – С. 34-37.

5 Смирнов, А. С. Определение уровня  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  в конденсате выдыхаемого воздуха. Восстановление нитратов цинком. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // Биомедицинская химия. – 2006. – № 1. – С. 101-107.

6 Смирнов, А. С. Оценка уровня 8-изопростана и лейкотриена  $\text{B}_4$  в конденсате выдыхаемого воздуха в качестве биомаркеров повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией. / А. С. Смирнов // Известия НАН Беларуси. – 2006. – № 1. – С. 61-65.

7 Смирнов, А. С. Применение метода множественной линейной регрессии для оценки повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией, по маркерам в конденсате выдыхаемого воздуха. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // Медицинский журнал. – 2006. – №2 – С. 90-92.

8 Майбогин, А. М. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха для оценки повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией. / А. М. Майбогин, А. С. Смирнов // Известия НАН Беларуси. – 2006. – № 3. – С. 83-85.

9 Смирнов, А. С. Изменение биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха в результате искусственной вентиляции легких. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // Медицинская панорама. – 2006. – № 4. – С. 86-88.

10 Смирнов, А. С. Подходы к стандартизации сбора конденсата выдыхаемого воздуха у больных, подвергнутых искусственной вентиляции легких. / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // Медицинская панорама. – 2006. – №6 – С. 90-92

## Статьи в сборниках научных работ

11 Смирнов, А. С. Увеличение метаболитов оксида азота (NO) в конденсате выдыхаемого воздуха у курильщиков. / А. С. Смирнов // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сборник научных трудов, Минск, 16–17 октября 2003 г. / – 2003. – № 10. – С. 277–279.

12 Майбогин, А. М. Влияние эффектов курения на метаболизм оксида азота (NO) в легких. / А. М. Майбогин, А. С. Смирнов // Сборник трудов молодых ученых Национальной академии наук Беларуси / НАН Беларуси. – Минск, 2004. – № 3. – С. 269-272.

13 Смирнов, А. С. К вопросу о стандартизации сбора конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Особенности сбора КВВ после проведения искусственной вентиляции легких. / А. С. Смирнов // Труды молодых ученых 2004: сб. науч. работ / БГМУ; под общей редакцией С.Л. Кабака – Минск, 2004. – С. 128-131.

14 Смирнов, А. С. Показатели метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры повреждения легких при искусственной вентиляции. / А. С. Смирнов // Труды молодых ученых / БелМАПО; т.2. – Минск, 2005. – С. 279-282.

15 Смирнов, А. С. Оценка состояния дыхательной системы при искусственной вентиляции легких на основе показателей метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха. / А. С. Смирнов, А. М. Майбогин // Труды молодых ученых 2005: сб. науч. работ / БГМУ; под общей редакцией С.Л. Кабака – Минск, 2005. – С. 158-162.

16 Смирнов, А. С. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха для диагностики повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией. / А. С. Смирнов, А. Е. Скрягин, А. Д. Таганович // Рецензир. науч.–практ. ежегодник / ГУ РНМБ. – Минск, 2005. – Вып. X: Достижения медицинской науки Беларуси – С. 103-104.

17 Смирнов, А. С. Динамика биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха в результате искусственной вентиляции легких // Труды молодых ученых 2006: сб. науч. работ / БГМУ; под общей редакцией С.Л. Кабака – Минск, 2006. – С. 149-154.

## Материалы конференций и конгрессов, тезисы докладов

18 Skrahin, A. E. Exhaled nitrite as a marker of lung injury induced by volume controlled (VC) mechanical ventilation (MV) during general anesthesia. / А. Е.

Skrahin, A. S. Smirnov, A. D. Tahanovich, A. M. Skrahina, D. H. Petchinski, A. I. Alesitch, T. A. Skrahina // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24: Suppl. 48. – P. 675s.

19 Smirnov, A. S. General anesthesia with mechanical ventilation decreases exhaled breath condensate volume. / A. S. Smirnov, A. E. Skrahin, A. D. Tahanovich, A. M. Skrahina // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24: Suppl. 48. – P. 675s.

20 Смирнов, А. С. Особенности сбора конденсата выдыхаемого воздуха после проведения искусственной вентиляции легких. / А. С. Смирнов // *Актуальные проблемы пульмонологии: тезисы конференции Минск, 2 декабря 2004 г. / Медицинская панорама.* – 2004. – № 10. – С. 72-73.

21 Skrahin, A. E. Exhaled breath condensate  $\text{NH}_4^+$  concentration and pH in COPD. / A. E. Skrahin, A. S. Smirnov, A. M. Skrahina, A. D. Tahanovich, T. A. Skrahina, D. H. Petchinski // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26: Suppl. 49. – P. 372s.

22 Skrahin, A. E. Exhaled breath pH sampling in mechanically ventilated stable stage COPD patients. / A. E. Skrahin, A. S. Smirnov, A. M. Skrahina, A. D. Tahanovich, T. A. Skrahina // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26: Suppl. 49. – P. 88s.

23 Smirnov, A. S. The influence of mechanical ventilation during general anesthesia on the state of metabolism markers in exhaled breath condensate. / A. S. Smirnov, A. E. Skrahin, A. D. Tahanovich // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26: Suppl. 49. – P. 556.

24 Tahanovich, A. D. Determination of  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  level in exhaled breath condensate. Nitrate reduction with zinc. / A. D. Tahanovich, A. S. Smirnov // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26: Suppl. 49. – P. 119s.

25 Смирнов, А. С. Показатели метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры повреждения легких при искусственной вентиляции. / А. С. Смирнов // *Материалы II международной медико-фармацевтической конференции студентов и молодых ученых Черновцы, 24-26 марта 2005 г. / Хист.* – 2005. – № 7. – С. 62-63.

26 Смирнов, А. С. Исследование показателей метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха при проведении общей анестезии с применением искусственной вентиляции легких. / А. С. Смирнов // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы 57-ой итоговой научной конференции студентов и молодых ученых Витебского государственного медицинского университета Витебск, 21-22 апреля 2005 г. / Витебский ГМУ.* – 2005. – С. 57–59.

27 Смирнов, А. С. Оценка влияния параметров искусственной вентиляции на уровень 8-изопростана и лейкотриена  $\text{B}_4$  в конденсате выдыхаемого воздуха. / А. С. Смирнов // *Медицинская панорама.* – 2005. – № 10. – С. 93-94.

28 Smirnov, A. S. The level of nitrate in exhaled breath condensate (EBC) after mechanical ventilation (MV) does not depend on MV parameters. / A. S. Smirnov, A. D. Tahanovich, E. M. Lobanova, O. A. Golovach // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28: Suppl. 50. – P. 399s.

29 Tahanovich, A. D. Nitrite/nitrate in exhaled breath condensate (EBC) of patients with COPD /A. D. Tahanovich, A. S. Smirnov, O. A. Golovach, E. M. Lobanova // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28: Suppl. 50. – P. 671s.

30 Смирнов, А. С. Измерение уровня нитритов и лактата в конденсате выдыхаемого воздуха для оценки повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией. / А. С. Смирнов // Материалы III международной медико-фармацевтической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 20-летию Чернобыльской аварии (80-й юбилейный научный форум студентов и молодых ученых) Черновцы, 3-5 апреля 2006 г / Хист. – 2006. – № 8. – С. 195.

## РЭЗІЮМЭ

**Смірноў Аляксандр Сяргеевіч**

### **Дынаміка біяхімічных паказчыкаў у кандэнсаце выдыхаемага паветра ў выніку штучнай вентыляцыі лёгкіх**

**Ключавыя словы:** кандэнсат выдыхаемага паветра, пашкоджанне лёгкіх, штучная вентыляцыя

**Мэта работы:** вывучыць уплыў параметраў штучнай вентыляцыі лёгкіх (ШВЛ) на дынаміку біяхімічных паказчыкаў у кандэнсаце выдыхаемага паветра (КВП) для таго, каб вызначыць магчымасць іх выкарыстоўвання для дыягностыкі і прагназавання пашкоджання лёгкіх, выкліканага штучнай вентыляцыяй.

**Метады даследвання:** біяхімічныя, статыстычныя.

**Выкарыстаная апаратура:** спектрафотаметры СФ-26 і СФ-46 (Расія), іёнаметр І-160 (Беларусь).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню ўсталявана, што пры параўнанні КВП да і пасля ШВЛ можна выключыць фактар яго развядзення або канцэнтравання, а збор варта рабіць з улікам аб'ёму выдыхнутага паветра. Распрацаваны метады аднаўлення нітратаў да нітрытаў цынкам, які дазваляе памераць іх узровень у КВП.

У хворых з парушэннем функцыі знешняга дыхання ўзровень біяхімічных паказчыкаў у КВП адрозніваецца ад здаровых людзей і хворых без парушэння ФЗД. Гэтыя адрозненні неаднолькавыя пры абструктыўным і рэстрыктыўным тыпах парушэння ФЗД. У выніку штучнай вентыляцыі лёгкіх у КВП хворых, незалежна ад наяўнасці ці адсутнасці парушэння ФЗД, павялічваецца канцэнтрацыя нітрытаў, нітратаў, пераксіда вадарода, 8-ізапрастана, лейкатрыена В<sub>4</sub>, лактата, паніжаецца ўзровень амонія і рН. Выяўленасць змянення гэтых паказчыкаў пасля ШВЛ узмацняецца пры парушэнні ФЗД, і ў найбольшай ступені, пры рэстрыктыўным яго тыпе. Змяненне біяхімічных паказчыкаў КВП пасля ШВЛ залежыць ад іх першапачатковага (да ШВЛ) ўзроўня, аб'ёму дыхальнай сумесі і канцэнтрацыі ў ёй кіслароду, выкарыстоўваемых падчас ШВЛ. Выяўленая ўзаемасувязь дазваляе выкарыстоўваць біяхімічныя паказчыкі КВП для прагназавання і маніторынга пашкоджання лёгкіх, выкліканага ШВЛ.

**Рэкамендацыі па выкарыстанню:** атрыманныя звесткі рэкамендуецца ўлічваць падчас выкарыстання ШВЛ.

**Галіна выкарыстання:** біяхімія, пульманалогія, анестэзіялогія і рэаніматалогія.

## РЕЗЮМЕ

Смирнов Александр Сергеевич

### Динамика биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха в результате искусственной вентиляции легких

**Ключевые слова:** конденсат выдыхаемого воздуха, повреждение легких, искусственная вентиляция

**Цель работы:** изучить влияние параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на динамику биохимических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), с тем, чтобы определить возможность их использования для диагностики и прогнозирования повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией.

**Методы исследования:** биохимические, статистические.

**Использованная аппаратура:** спектрофотометры СФ-26 и СФ-46 (Россия), иономер И-160 (Беларусь).

**Полученные результаты и их новизна:** впервые установлено, что при сравнении КВВ до и после ИВЛ можно исключить фактор его разведения или концентрирования, а сбор следует проводить с учетом объема выдохнутого воздуха. Разработан метод восстановления нитратов до нитритов цинком, который позволяет измерить их уровень в КВВ.

У больных с нарушением функции внешнего дыхания уровень биохимических показателей в КВВ отличается от такового у здоровых людей и больных без нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Эти отличия неодинаковы при обструктивном и рестриктивном типах нарушения ФВД. В результате искусственной вентиляции легких в КВВ больных, независимо от наличия или отсутствия нарушения ФВД, увеличивается концентрация нитритов, нитратов, пероксида водорода, 8-изопростана, лейкотриена В<sub>4</sub>, лактата, снижается уровень аммония и рН. Выраженность изменения этих показателей после ИВЛ усиливается при нарушении ФВД, и в наибольшей степени, при рестриктивном его типе. Изменение биохимических показателей КВВ после ИВЛ зависит от их первоначального (до ИВЛ) уровня, объема дыхательной смеси и концентрации в ней кислорода, используемых во время ИВЛ. Выявленная взаимосвязь позволяет использовать биохимические показатели КВВ для прогнозирования и мониторинга повреждения легких, вызванного ИВЛ.

**Рекомендации по использованию:** полученные сведения рекомендуется учитывать во время применения ИВЛ.

**Область применения:** биохимия, пульмонология, анестезиология и реаниматология.



## SUMMARY

**Smirnou Aliaksandr Sjargeevich**

### **The dynamics of biochemical markers in exhaled breath condensate as result of mechanical ventilation**

**Keywords:** exhaled breath condensate, lung injury, mechanical ventilation (MV).

**Purpose of research:** study of the influence of MV parameters on the dynamics of biochemical markers in exhaled breath condensate (EBC) with the aim to define the possibility of using them for diagnostic and prediction of ventilator-induced lung injury

**Methods of research:** biochemical, statistical.

**Equipment:** spectrophotometers SPH-26 and SPH-46 (Russia), ionometr I-160 (Belarus)

**The received results and their novelty:** for the first time is established, that for comparing EBC before and after MV the dilution can be excluded and collection of EBC should be accomplished with registering of expired volume. The method of nitrate reduction to nitrite is developed. It allows the quantitative determining of nitrates in EBC.

The level of biochemical markers in EBC of patients with disturbances of lung function is different from healthy volunteers and non-pulmonal patients. These changes are unique for restrictive and obstructive disturbances. The level of nitrite, nitrate, hydrogen peroxide, 8-isoprostane, leukotriene B<sub>4</sub>, and lactate increased while level of ammonia and pH decreased as a result of MV. Expression of those changes is higher in patients with lung function disturbances, particularly restrictive and depends on initial (before MV) level of marker, tidal volume and FiO<sub>2</sub> applied during MV. Founded correlation allows using of biochemical markers in EBC for diagnostic and prediction of ventilator-induced lung injury.

**Recommendations on use:** received data are recommended to be considered during MV.

**The field of application:** biochemistry, pulmonology, intensive care