

АКУСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СЛЮНЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова, В.А. Клемин, А.В. Клемина

В последние десятилетия внимание исследователей привлекают неинвазивные методы диагностики и прогнозирования течения различных заболеваний. В настоящее время большое значение придается непещеварительным функциям постоянного аппарата, в частности, регуляции и поддержания постоянства общей внутренней среды организма — крови. Саливарные тесты легко воспроизводимы, неинвазивны, не обременительны для пациента и персонала. Слюна содержит полный набор белков, гормонов, антител и других веществ — часто определяемых в крови. Еще И.П. Павловым были подробно описаны многие сложные процессы, происходящие при слюноотделении, и показана роль слюны в организме. Изучение слюны как биологической жидкости получило свое развитие во второй половине 20 века. В сложном физиологическом процессе секреции слюны рассматриваются два механизма: 1. Поступление в секрет воды и ряда низкомолекулярных компонентов крови из сосудистого русла и окружающего интерстиция в просвет концевых отделов. 2. Выделение органических веществ секреторными клетками желез. Первичный секрет содержит муцин и α -амилазу, а его электролитный состав соответствует составу сыворотки крови. Активный транспорт электролитов в полость ацинусов создает локальный осмотический градиент для движения воды, что способствует формированию первичного ацинарного секрета. Второй этап образования секрета осуществляется в разветвленной системе протоков желез где происходит интенсивный обмен воды, активная реабсорбция ионов натрия, секреция калия, бикарбонатов, хлора и йода. Кроме ионов в слюну поступают глюкоза, продукты метаболизма, что существенно изменяет состав первичного секрета. Ионы натрия активно реабсорбируются, а ионы калия активно секреторируются, но с меньшей скоростью, чем всасываются ионы натрия. В результате концентрация ионов натрия и хлора в слюне оказывается в несколько раз ниже, а ионов калия — выше, чем в плазме крови. Слюна может быть собрана очень легко, неинвазивно, а, кроме того, в замороженном виде не теряет своих свойств. Более того, сбор слюны для проведения исследований может быть единственным практически осуществимым методом скрининга большого количества людей.

Однако, не все возможности саливарных показателей исследованы. В частности, использовались, в основном, отдельные биохимические параметры слюны или их соотношения. В то же время привлекательным является поиск интегрального саливарного показателя для прогнозирования течения ишемической болезни сердца (ИБС), который мог бы одновременно отражать несколько параметров изучаемого биологического субстрата. В связи с этим наше внимание привлекла возможность комплексной оценки саливарных показателей с использованием ультразвука на акустическом анализаторе «БИОМ®».

Материалы и методы. Акустический анализ многокомпонентных биологических жидкостей, таких как сыворотка крови и цельная кровь, в последние годы используется для определения общего белка и белковых фракций, СОЭ, гемоглобина и гематокрита. Эти исследования проводятся на анализаторе

ре акустическом безреагентном БИОМ-01, разработанном и выпускаемом фирмой «БИОМ» (www.biom.biz). Нами впервые проведено исследование ультразвуковых параметров слюны с помощью данного устройства.

Для выполнения анализа слюны забор проб проводился по общепринятой методике: натощак, после прополаскивания полости рта кипяченой водой. Для определения параметров нормы нового акустического показателя слюны проведено обследование в группе из 31 здорового человека (15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $23,7 \pm 4,2$ год). Для исключения погрешностей измерения АПС и получения инвариантности результатов данный показатель определялся у каждого человека трехкратно: с интервалом в 1-2 дня и 3 месяца. Средние значения АПС у здоровых мужчин и женщин в динамике: при первом, втором и третьем исследованиях приведены в таблице 1. На протяжении трех месяцев наблюдения не было выявлено значительных колебаний величины АПС как у мужчин, так и у женщин. Средние значения АПС здоровых мужчин и женщин также не имели достоверных различий между собой при всех трех измерениях АПС. В связи вышеизложенным за условную среднюю норму величины акустического показателя слюны было принято среднее для мужчин и женщин значение АПС, равное $1,76 \pm 0,32\%$.

Таким образом, был получен новый интегральный акустический показатель слюны, измеряемый на основе ультразвука на приборе «БИОМ®», и определены его средние нормальные величины у здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Для выяснения клинического значения нового интегрального саливарного показателя проведено его исследование у 185 больных разными клиническими формами ИБС: 55 больных стабильной стенокардией (СС) (средний возраст $58,5 \pm 9,8$), диагноз подтвержден клиническими данными, результатами ВЗМ (велоэргометрия) и данными селективной коронарной ангиографии (у части больных) и 130 больных острым коронарным синдромом (ОКС) (средний возраст $63,1 \pm 12,2$), диагноз установлен в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Исследование АПС проведено в первые три дня госпитализации больных ИБС в стационар. На рисунке 1 приведены средние величины АПС у больных разными клини-

Таблица 1. Средние значения акустического показателя слюны у здоровых лиц в динамике при первом, втором и третьем исследованиях в %, М±σ

Исследованная группа	Исследования		
	1	2	3
Мужчины (n = 16)	$1,76 \pm 0,31$	$1,75 \pm 0,32$	$1,77 \pm 0,31$
Женщины (n = 15)	$1,75 \pm 0,32$	$1,76 \pm 0,31$	$1,75 \pm 0,31$

Примечания: 1 — первое исследование; 2 — второе исследование; через 1-2 дня после первого; 3 — третье исследование: через три месяца после первого.

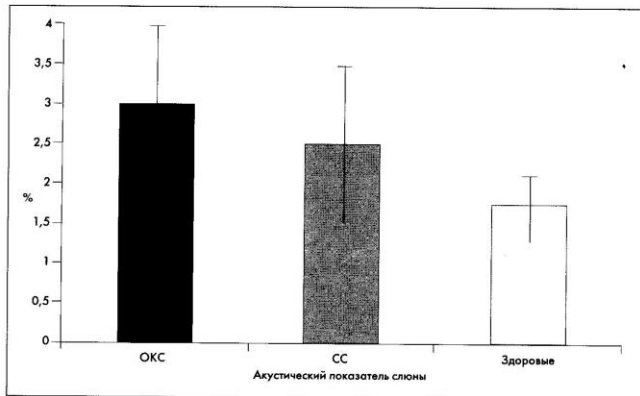


Рисунок 1. Средняя величина акустического показателя слюны у больных ИБС и здоровых лиц (M±σ) (ОКС — острый коронарный синдром, СС — стабильная стенокардия)

ческими формами ИБС и здоровых лиц. Средняя величина АПС у больных ИБС как острыми, так и хроническими формами была достоверно выше, чем у здоровых лиц. Средняя величина АПС в группе больных СС достоверно отличалась от этого показателя у больных ОКС. В связи с этим следующим этапом работы стало изучение динамики АПС за время госпитального периода у больных ОКС. Прогноз развития осложнений острого инфаркта миокарда (ИМ) и своевременное выявление предикторов их развития на госпитальном этапе чрезвычайно важен для выбора адекватной терапии. В то же время, остаются актуальными поиск и разработка новых, точных, неинвазивных способов ранней диагностики и прогнозирования исходов ИМ. Известно, что изменения в биохимическом составе слюны при острых формах ИБС могут играть роль прогностических критериев: снижение содержания калия ниже 16,2 ммоль/л — критерий развития фибрилляции желудочков, изменение величины коэффициента распределения креатина (кровь — слюна ниже 2,6) в сочетании с гипер- или гипокинетическим типом кровообращения и диастолической дисфункцией левого желудочка — предиктор неблагоприятного течения ИМ в ранние сроки заболевания. Нами было выдвинуто предположение, что состав АПС во многом связан с электролитными параметрами слюны. Оно было основано прежде всего на том, что АПС определяется в отцентрифугированной (при 7000 об/мин) слюне. При этом осаждаются белковые компоненты слюны. То есть, для исследования АПС используется практически безбелковый состав данного биологического субстрата. Одновременно, способ определения АПС в слюне является недорогим, доступным, не требующим реактивов, а само исследование занимает по продолжительности не более 2-3 минуты. Именно поэтому АПС может быть легко исследован в динамике не только ежедневно, но и несколько раз в сутки без значительных материальных затрат. Для оценки клинических особенностей данного показателя и возможностей его использования в прогнозировании течения острых форм ИБС АПС исследован в динамике (от 3 до 10 раз) в госпитальном периоде у

210 больных ОКС. Сроки определения АПС: 1. Острый период заболевания (1-7 сутки) — период 1. 2. Подострый период заболевания (8-15 сутки) — период 2. 3. Период перед выпиской из стационара (16-21 сутки) — период 3. При поступлении в стационар все больные ОКС в зависимости от изменений ЭКГ были разделены на две группы: 89 больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС с ↑ST) и 121 больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКС без ↑ST). Первое исследование АПС проведено у всех больных в остром периоде заболевания (первая неделя госпитализации). Средняя величина АПС в указанный период в группах больных ОКС с ↑ST и без ↑ST, а так же в качестве сравнения в группе больных СС представлена в таблице 2.

При развитии обострений ИБС средняя величина АПС увеличивалась независимо от клинической формы. В связи с тем, что диагноз ОКС является предварительным, нами, по результатам динамического наблюдения в стационаре (в течение 5-7 дней), были определены отдельные нозологические формы острой ИБС у данных пациентов по критериям ВОЗ.

Развитие некроза миокарда подтверждалось данными ЭКГ, повышением МВ-КФК не менее, чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы и/или положительной реакцией на тропонин. В соответствии с установленными в течение семи дней диагнозами больные ОКС были разделены на три группы: первая — 74 больных инфарктом миокарда с зубцом Q (Q ИМ), 2 группа — 56 больных ИМ без зубца Q (не QИМ) и 3 группа — 80 больных нестабильной стенокардией (НС). Проанализирована величина АПС отдельно в этих группах на протяжении госпитального периода (Таблица 3).

Изменения средних значений АПС в госпитальном периоде имели различную динамику в зависимости от формы острой ИБС. При QИМ значения АПС уменьшались в подостром периоде и возрастали к моменту выписки из стационара. При не QИМ, напротив, значения АПС увеличивались на протяжении всего периода госпитализации. При НС его значения были практически на одном уровне, без выраженных колебаний в течение всего госпитального периода. В связи с неоднородной динамикой АПС у больных Q и не QИМ на протяжении госпитализации ретроспективно проведена их перегруппировка в зависимости от наличия (72 больных) или отсутствия (58 больных) осложнений в остром и подостром периодах заболевания.

У больных осложненным и неосложненным ИМ были проанализированы средние значения АПС в разные периоды госпитализации, данные представлены в таблице 4.

При осложненном ИМ на 8-15 сутки заболевания АПС достоверно снижался ($p < 0,01$), а на момент выписки достоверно увеличивался ($p < 0,0005$). В то же время, средний срок развития осложнений при ИМ составил $12,5 \pm 8,1$ день. При неослож-

Таблица 2. Средняя величина акустического показателя слюны у больных острыми и хроническими формами ИБС, M±σ

Показатель	Группы больных		
	ОКС с ↑ST (n=89)	ОКС без ↑ST (n=121)	СС (n=24)
АПС	3,01 ± 1,15 %	3,0 ± 1,0 %	2,5 ± 0,8 %*

* достоверные различия величины АПС в группе больных СС от групп больных ОКС с ↑ST ($p < 0,01$) и без ↑ST ($p < 0,04$)

Таблица 3. Средняя величина акустического показателя слюны у больных острыми формами ИБС за время госпитализации, М±σ.

Группа	Период заболевания		
	1 острый	2 подострый	3 при выписке
Q ИМ (n=74)	3,27±1,54 ‰	2,6±1,2 ‰*	3,1±1,3 ‰
Не Q им (n=56)	2,6±0,98 ‰**	2,97±1,07 ‰	3,55±1,55 ‰
НС (n=80)	3,36±1,4 ‰**	3,1±0,8 ‰***	3,09±1,3 ‰

*p<0,02 между 1 и 2 периодами; **p<0,02 в 1 периоде между группами: не Q и QИМ; не QИМ и НС; ***p<0,02 во 2 периоде между группами: QИМ и НС.

енном ИМ динамика АПС была иной: он нарастал в течение госпитального периода, достоверно увеличиваясь по сравнению с исходной величиной (p<0,04) к моменту выписки. В связи с этим было выдвинуто предположение, что динамика АПС в виде его снижения при осложненном ИМ может быть связана именно с развитием осложнений. Осложнения ИМ всегда являются опасными в прогностическом плане, так как они чаще всего являются причиной летальных исходов. Учитывая достаточно постоянный, по данным литературы, перечень ургентных осложнений ИМ и полученные данные собственных наблюдений, мы объединили все кардиальные осложнения ИМ, развившиеся за весь период наблюдения в стационаре, в две группы: ургентные и не ургентные. В группу ургентных осложнений ИМ были включены: разрывы миокарда, фибрилляция желудочков, острая левожелудочковая недостаточность, острая аневризма левого желудочка, рецидив ИМ, а-в блокада III степени; в группу не ургентных — фибрилляция предсердий, ранняя постинфарктная стенокардия, развитие хронической аневризма левого желудочка, а-в блокада II степени. Отдельно проведена оценка динамики АПС при развитии ургентных и не ургентных осложнений ИМ. Следует отметить, что у части больных показатель АПС исследовался ежедневно. Именно поэтому появилась возможность ретроспективной оценки величины АПС до развития осложнения и непосредственно перед его развитием. Данные по средним значениям АПС исходно и перед развитием осложнений представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что при всех видах осложнений, перед их развитием показатель АПС достоверно снижался. В то же время, снижение величины АПС было значительно более выраженным перед развитием ургентных осложнений. Что, по-видимому, свидетельствовало о более выраженных нарушениях метаболизма миокарда. Проведен анализ степени снижения

Таблица 4. Средняя величина акустического показателя слюны у больных осложненным и неосложненным ИМ за время госпитализации, М±σ.

Группа	Период заболевания		
	1	2	3
Осложненный ИМ	3,2±1,5 ‰	2,7±1,1 ‰*	3,5±1,0 ‰**
Неосложненный ИМ	2,9±1,1 ‰	3,1±1,6 ‰	3,5±1,4 ‰***

* p<0,01 между 1 и 2 периодами при осложненном ИМ; ** p<0,005 между 2 и 3 периодами при осложненном ИМ; ***p<0,04 между 1 и 3 периодами при неосложненном ИМ.

Таблица 5. Средняя величина акустического показателя слюны у больных с ургентными и неургентными осложнениями ИМ, М±σ

Вид осложнения	Период исследования	
	Исходный	Перед развитием осложнений
Ургентные	4,03±1,0 ‰	2,03±1,1 ‰*
Не ургентные	3,4±1,4 ‰	2,33±0,88 ‰**

*p<0,005 между АПС исходным и перед развитием ургентных осложнений; **p<0,001 между АПС исходным и перед развитием неургентных осложнений.

АПС перед развитием осложнений в процентах по сравнению с исходными данными при различных видах осложнений. Перед развитием ургентных осложнений АПС снижался в среднем на 53,6±22,4%, перед развитием неургентных — на 27,5±13,6%, различия достоверны (p<3,62521E-05). Отдельно проанализирован период времени, предшествующий развитию ургентных и неургентных осложнений ИМ, и динамика по снижению величины АПС в этот период. Оказалось, что если происходило быстрое, в течение 24-48 часов, снижение величины АПС не менее чем в 1,5-2 раза от исходного, то в ближайшие 24-48 часов развивалось ургентное осложнение ИМ. Если величина АПС снижалась постепенно, в среднем на 1% в неделю, но не менее чем на 30% от исходной величины, то развивались неургентные осложнения ИМ.

Таким образом, снижение АПС в 1,5-2 раза и более от исходной величины предшествовало развитию ургентных осложнений, а на 1% (но не менее, чем на 30%) — развитию неургентных осложнений ИМ. Следует еще раз отметить, что при неосложненном течении инфаркта миокарда АПС не снижался, а постепенно нарастал к концу подострого периода.

В ходе исследования выявлено, что при развитии осложнений ИМ динамика снижения АПС опережала динамику клинических и лабораторных данных. Именно это позволило использовать снижение величины АПС в качестве предиктора развития осложнений при ИМ. Данный факт подтвержден патентом на изобретение «Способ прогнозирования развития осложнений при остром инфаркте миокарда» (Патент РФ на изобретение № 2228135 от 10 мая 2004 года).

Таким образом, получен новый интегральный акустический показатель слюны, измеряемый на основе ультразвука, и определены его средние нормальные величины у здоровых лиц, равные 1,76±0,32 ‰. Величина АПС у здоровых лиц достоверно отличалась от его величины у больных ИБС. Установлена роль динамики величины АПС в краткосрочном прогнозировании (во время госпитального периода) осложнений у больных острым инфарктом миокарда, что позволяет провести своевременную коррекцию терапии у таких пациентов и предупредить развитие осложнений.

ЗАО Фирма БИОМ



603098, г. Н.Новгород,
ул. Ветеринарная, д. 3, оф. 73
тел. (831) 434-50-80
E-mail: info@biom.biz