

Л.Б.Постникова¹, О.П.Алексеева¹, Н.И.Кубышева², Т.Н.Горшкова³, С.К.Соодаева⁴

Гематосаливарные механизмы в развитии хронической обструктивной болезни легких

1 — Военно-медицинский институт Федеральной службы безопасности РФ;

2 — Детская городская больница № 27 "Айболит";

3 — МЛПУ "Больница № 28", г. Нижний Новгород

4 — НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

L.Postnikova, O.Alexeeva, N.Kubysheva, T.Gorshkova, S.Soodaeva

Hematosalivary mechanisms of occurrence and progression of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The study was designed to assess a role of the hematosalivary barrier (HSB) in progression of chronic inflammation and airway obstruction in healthy smokers and patients with COPD.

Biochemical indices of saliva and blood were studied in 97 patients with exacerbation of COPD, 25 tobacco smokers without COPD and 28 healthy subjects. The HSB activity for magnesium increased in COPD patients and smokers. The HSB buffer function for iron decreased in COPD patients according to the severity of the airway obstruction. We found a high HSB activity for LDG and AST in patients with severe COPD.

Conclusion. The changes of the HSB activity for some biochemical parameters were associated with adaptation dysfunction and could contribute to the pathogenesis of inflammation and airway obstruction in COPD patients.

Резюме

Цель работы: уточнить роль гематосаливарного барьера (ГСБ) в формировании, прогрессировании воспаления и бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Материалы и методы: исследовали уровень кальция, магния, железа, ферментов на биохимическом анализаторе в слюне и сыворотке крови у 97 больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, 25 курильщиков без ХОБЛ и 28 здоровых лиц. Результаты: активность ГСБ для магния прогрессивно нарастала с тяжестью бронхообструктивных нарушений на фоне дефицита магния в слюне. Буферная функция (проницаемость) ГСБ в отношении катионов железа усиливалась на фоне повышения сливарного железа при средней и тяжелой степени тяжести ХОБЛ. У больных с тяжелым течением ХОБЛ зарегистрирована высокая степень активности ГСБ для ЛДГ и АСТ.

Заключение: изменения активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных ХОБЛ способствуют нарушению адаптационных процессов и устанавливают новый уровень гомеостаза, что может служить одним из звеньев патогенеза хронического воспаления и бронхиальной обструкции. Ключевые слова: ХОБЛ, слюна, гематосаливарный барьер, магний, железо, ЛДГ.

До сих пор современный уровень научных знаний и клинический опыт не позволяют предупредить развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Практическая медицина не имеет в своем распоряжении маркеров, позволяющих прогнозировать риск формирования и прогрессирование ХОБЛ, использование которых позволило бы на доспирометрическом этапе выявлять болезнь, определять активность воспаления и на ранних этапах проводить базисную терапию [6]. По мнению исследователей, идеальное обследование больного должно удовлетворять следующим условиям: быть неинвазивным, специфичным, высокочувствительным и простым в исполнении. На наш взгляд, всем этим требованиям соответствует исследование особой биологической среды — слюны. Секрет ротовой полости относится к факторам местной защиты и участвует в регуляции гомеостаза благодаря функционированию гематосаливарного барьера (ГСБ) [3]. В смешанной слюне возможно определение многих показателей (активность ферментов, содержание гликопротеинов, иммуноглобулинов, гормонов, микроэлементов, цито-

кинов и др.), что использовано в диагностике ряда заболеваний [1, 3, 5–9]. Однако исследование и динамика биохимического состава слюны у больных ХОБЛ в доступной литературе не отражена.

Цель работы: оценить особенности функционирования ГСБ у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, курящих лиц без симптомов заболевания, уточнить его роль в развитии и прогрессировании бронхообструкции.

Материалы и методы

Обследовано 122 курящих мужчин, возраст которых варьировал в диапазоне 39–67 лет. Из них 97 человек проходили стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ, 25 — составили группу курильщиков без клинико-функциональных проявлений заболевания. Пациенты с ХОБЛ были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n = 38$) — больные ХОБЛ легкой степени (объем форсированного выдоха (ОФВ) — 80–70 %_{дож.}), во 2-ю группу ($n = 34$) включены пациенты со средней степенью ХОБЛ (ОФВ — 69–50 %)

Таблица 1
Биохимические показатели сыворотки крови здоровых лиц, курильщиков без проявлений ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ, $M \pm m$

Показатели крови	Здоровые (n = 28)	Курильщики (n = 25)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 25)
Кальций, ммоль / л	2,14 ± 0,03	2,15 ± 0,02	2,03 ± 0,03	2,2 ± 0,10	1,99 ± 0,02
Магний, ммоль / л	0,91 ± 0,03	0,88 ± 0,02	0,92 ± 0,02	0,88 ± 0,02	0,84 ± 0,02
Железо, мкмоль / л	14,3 ± 0,44	13,5 ± 0,27	13,1 ± 0,27	12,8 ± 0,32	13,2 ± 0,38
ЛДГ, и / л	156,1 ± 5,17	130,3 ± 3,46	160,5 ± 4,18	189,9 ± 9,84	209,4 ± 6,11
АЛТ, и / л	23,1 ± 1,43	28,41 ± 1,71	35,6 ± 2,01	37,9 ± 2,17	36,5 ± 1,24
АСТ, и / л	31,8 ± 1,79	35,2 ± 1,89	33,9 ± 1,91	35,5 ± 1,68	81,7 ± 3,23*

Примечание: М — среднее значение показателя, m — ошибка средней величины; 1-я группа — больные с обострением ХОБЛ легкой степени тяжести, 2-я группа — пациенты с обострением ХОБЛ средней степени тяжести, 3-я группа — больные с обострением ХОБЛ тяжелой степени тяжести; * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

и 3-я группа (n = 25) — больные ХОБЛ тяжелой степени тяжести (ОФВ — менее 50 %). Контрольную группу составили 28 практически здоровых некурящих мужчин в возрасте 23–25 лет. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клинико-функциональными, лабораторными и инструментальными критериями [2]. Биохимические показатели (кальций, магний, железо, ЛДГ, АСТ, АЛТ) в слюне и крови определяли в парных образцах на биохимическом анализаторе "Ciba Corning", Англия. Кровь брали утром натощак из локтевой вены. Слюну собирали до чистки зубов после полоскания рта водой путем оплевывания в стеклянные пробирки около 20 мин. После центрифугирования слюны исследовали ее надосадочную часть. Активность ГСБ определяли по величине коэффициента распределения (КР — соотношение вещества между кровью и слюной) [3]. У здоровых лиц КР условно принимали за 100 %. КР выше 100 % подчеркивает преобладание вещества в крови, ниже 100 % — его избыток в слюне.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы "Statistica" с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты биохимических параметров крови у больных ХОБЛ, курильщиков без ХОБЛ и у здоровых лиц. Следует отметить, что в 95,9 % случаев биохимические составляющие крови у больных с обострением ХОБЛ не имели достоверных различий с контрольной группой. Лишь при обострении ХОБЛ тяжелой степени тяжести зарегистрировано

увеличение системного уровня АСТ — в 2,6 раза ($p < 0,05$) и ЛДГ — в 1,4 раза ($p > 0,05$). Подобные изменения у 3-й группы, вероятно, обусловлены развитием системных осложнений, таких как хроническое легочное сердце, легочная гипертензия. Полученные результаты доказывают малоинформативность "основной" биологической среды — крови в диагностике ХОБЛ.

В табл. 2 представлена динамика содержания кальция, магния, железа, ЛДГ, АСТ, АЛТ в слюне у больных с обострением ХОБЛ, курящих лиц без симптомов ХОБЛ и здоровых добровольцев. Сравнительный анализ биохимического профиля слюны продемонстрировал существенные сдвиги для магния, железа и ЛДГ у больных с обострением ХОБЛ и курящих лиц, а содержание кальция, АСТ, АЛТ в слюне не отличалось от контроля.

Наиболее выраженное снижение саливарного магния зарегистрировано при обострении ХОБЛ средней степени тяжести (в 2,2 раза) и на фоне тяжелых нарушений бронхиальной проходимости (в 2,7 раза) по сравнению с нормативами контроля. Следует отметить, что и в группе курящих лиц без проявлений ХОБЛ имеет место дефицит магния в слюне, что, вероятно, может служить ранним диагностическим критерием хронического воспаления в бронхах.

Концентрация общего железа в слюне достоверно повышалась во 2-й (в 2 раза) и 3-й группах (в 1,6 раза) относительно контроля. У курящих лиц без симптоматики ХОБЛ изменений саливарного железа не зарегистрировано.

Мобильность ЛДГ в секрете ротовой полости при обострении ХОБЛ носила разнонаправленный харак-

Таблица 2
Биохимические параметры слюны здоровых лиц, курильщиков без проявлений ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ, $M \pm m$

Показатель	Здоровые (n = 28)	Курильщики (n = 25)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 25)
Кальций, ммоль / л	1,31 ± 0,05	1,26 ± 0,06	1,53 ± 0,07	1,37 ± 0,05	1,16 ± 0,08
Магний, ммоль / л	0,63 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,49 ± 0,05*	0,29 ± 0,02**	0,23 ± 0,02**
Железо, мкмоль / л	5,94 ± 0,21	6,83 ± 0,46	8,43 ± 0,40	11,66 ± 0,4*	9,57 ± 0,48*
ЛДГ, и / л	155,7 ± 21,4	282,3 ± 37,4*	529,4 ± 49,6**	467,2 ± 32,9**	101,3 ± 5,96*
АЛТ, и / л	20,6 ± 2,3	30,5 ± 3,9	48,8 ± 3,9	40,3 ± 5,8	39,3 ± 2,6
АСТ, и / л	44,9 ± 4,1	54,1 ± 4,8	51,4 ± 4,6	61,3 ± 8,9	64,4 ± 7,3

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

тер, что связано со степенью выраженности обструктивных нарушений. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания в период активации воспаления уровень ЛДГ в слюне достоверно повышался по сравнению с контрольной группой. Однако для пациентов с тяжелым течением ХОБЛ было зарегистрировано достоверное снижение слюварной концентрации данного фермента.

Подтверждение значимости биохимического тестирования слюны для диагностики воспаления и оценки тяжести обструктивных нарушений у больных ХОБЛ было бы не полным без уточнения корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами секрета ротовой полости и ОФВ₁. Линейная связь зарегистрирована между содержанием слюварного магния и ОФВ₁ у больных со средней степенью тяжести ХОБЛ ($r = +0,39$) и на фоне тяжелых нарушений ($r = +0,46$). При легком течении ХОБЛ и у курильщиков без признаков заболевания взаимосвязи между ОФВ₁ и уровнем магния в слюне терялись ($r = +0,12$ и $r = +0,09$, соответственно). О глубине нарушений метаболизма магния может свидетельствовать положительная корреляция между содержанием циркулирующего магния и ОФВ₁ при ХОБЛ тяжелой степени тяжести ($r = +0,42$).

Отрицательная корреляционная зависимость выявлена между концентрацией железа в слюне и скоростью выдыхаемого воздуха за 1-ю с во 2-й группе пациентов ХОБЛ ($r = -0,46$). У больных с легким и тяжелым течением заболевания взаимосвязи между этими показателями имели слабовыраженный характер ($r = -0,19$; $r = -0,15$, соответственно). Так же как и для системного магния, выявлена умеренная корреляция между содержанием железа в крови и ОФВ₁ у больных с тяжелым течением ХОБЛ ($r = +0,39$).

Изменения биохимического состава слюны у больных с обострением ХОБЛ на фоне видимого "благополучия" циркулирующих биохимических компонентов могут свидетельствовать о нарушении равновесия между протективной и агрессивной функциями секрета ротовой полости, что, вероятно, определяет неблагоприятные "последствия" как для крови, так и в отношении респираторного тракта. Влияние измененного биохимического состава слюны на процесс прогрессирования хронического воспаления при ХОБЛ, следует рассматривать в комплексе с особенностями функционирования ГСБ (табл. 3).

Отмечено, что существенные изменения функциональной активности ГСБ сопряжены со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ. Так, для магния зарегистрировано значительное повышение активности и снижение проницаемости ГСБ: у больных 2-й группы КР — 210,4 %, 3-й группы КР — 253,4 %. Такой тип нарушений функции ГСБ для магния может отражать ограничение защитных возможностей секрета ротовой полости и служить критерием прогрессирования хронического воспаления и нарушений бронхиальной проходимости.

Другим отличительным типом дисфункции ГСБ явилось ослабление его активности и усиление проницаемости для катионов железа. Накопление слюварного железа, вероятно, может выполнять функцию "депо" для дополнительного перераспределения железа в кровь, как ответный шаг на усиление тканевой гипоксемии. Следует отметить, что умеренное изменение активности ГСБ для железа определяется даже при минимальной степени тяжести ХОБЛ в период обострения (снижение КР на 28,6 %), что, вероятно, может свидетельствовать о растормаживании свободнорадикальных процессов [4]. Более выраженное снижение активности ГСБ для катионов железа выявлены у больных со средним (на 49,8 %) и тяжелым течением (на 36,9 %) заболевания в период обострения.

Таким образом, повышенная экскреция железа слюной и нарастание проницаемости ГСБ для данных катионов, с одной стороны, могут быть отнесены к разряду положительных компенсаторных реакций, поддерживающих равновесие внутренней среды организма в условиях недостатка одного из важнейших элементов "жизни" — кислорода, а с другой стороны, косвенно отражать выраженность оксидативного стресса.

Зарегистрированы изменения активности ГСБ у больных с обострением ХОБЛ и при анализе ферментов. Установлено повышение проницаемости ГСБ для ЛДГ у курильщиков без проявлений ХОБЛ, больных 1-й и 2-й групп, что может отражать напряженность системных физиологических реакций организма, требующих дополнительных субстратов для реализации энергетических процессов в условиях снижения доставки кислорода к тканям, что согласуется с данными литературы [8]. Противоположный характер изменений выявлен у больных с тяжелым течением ХОБЛ. У данной категории пациентов

Таблица 3

Коэффициенты распределения для биохимических показателей при ХОБЛ и у здоровых лиц

КР	Здоровые (100 %)	Курильщики	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Кальций	1,63	1,70 (104,2)	1,32 (80,9)	1,54 (94,4)	1,71 (104,9)
Магний	1,44	2,09 (145,1)	1,88 (130,6)	3,03 (210,4)	3,65 (253,4)
Железо	2,17	1,98 (91,2)	1,55 (71,4)	1,09 (50,2)	1,37 (63,1)
ЛДГ	0,96	0,46 (47,9)	0,30 (31,3)	0,40 (41,6)	2,06 (214,5)
АЛТ	1,2	0,93 (83)	0,73 (65,1)	0,94 (83,9)	0,93 (83,1)
АСТ	0,71	0,65 (91,5)	0,66 (92,9)	0,58 (81,6)	1,27 (178,8)

Примечание: в скобках — проценты.

обнаружено усиление активности и снижение проницаемости ГСБ для ЛДГ на фоне ее сливарного дефицита и системного повышения. Полученные результаты, вероятно, характеризуют выраженные нарушения как функции, так и морфологии жизненно важных органов (сердце, печень, почки, мозг), развивающихся не только в результате кислородного "голодания" и анаэробного гликолиза, но и в ответ на повреждающее действие оксиредуктаз. Можно предположить, что в этих условиях сливарный барьер ограничивает поступление ЛДГ в кровь, что обеспечивает некоторое снижение активности энзима на системном уровне. Кроме того, выявлены существенные изменения функции ГСБ в отношении АСТ, но только при тяжелом течении ХОБЛ. Зарегистрировано повышение активности ГСБ и снижение его проницаемости для АСТ, что может свидетельствовать о глубине системных "поломок".

Обобщая результаты сравнительной оценки функционирования ГСБ для некоторых биохимических компонентов у больных с обострением ХОБЛ, мы обратили внимание на разнонаправленные сдвиги. Наиболее выраженные изменения функции ГСБ сочетаются с прогрессированием бронхиальной обструкции. В случае ограничения проницаемости ГСБ в отношении биохимических компонентов можно думать о снижении его компенсаторных резервов для крови, что характеризует высокий риск развития системных осложнений. С другой стороны, повышение буферной функции ГСБ свидетельствует о гомеостатирующей роли слюны с переходом биохимического состава крови на новый уровень и о потере секретом ротовой полости местных протективных функций, что может влиять на активность топического воспаления.

Таким образом, изменения активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных ХОБЛ отражают тяжесть нарушений адаптационных процессов и определяют новый уровень гомеостатирования крови слюной, что может служить одним из звеньев патогенеза хронического воспаления и бронхиальной обструкции. Оценка функциональной активности ГСБ позволяет уточнить степень резервных возможностей и устойчивости компенсаторных реакций организма, прогнозировать формирование и прогрессирование хронического воспаления и бронхообструктивных нарушений у курильщиков без симптомов ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ.

Выводы

1. У курящих лиц без симптомов заболевания и больных ХОБЛ нарушается оптимальный биохимический состав слюны и изменяется функциональная активность гематосаливарного барьера, что подчеркивает патогенетическую роль данного барьера в неуклонном прогрессировании воспаления и нарушений проходимости дыхательных путей.

2. Ранним критерием хронического воспаления бронхов на фоне курения и прогностическим маркером прогрессирования бронхообструктивных нарушений у больных ХОБЛ может служить нарастающее повышение активности гематосаливарного барьера в отношении магния на фоне его сливарного дефицита.
3. Прогрессирующее усиление буферной функции (проницаемости) ГСБ в отношении катионов железа на фоне повышения продукции сливарного железа может характеризовать процесс активации воспаления и ухудшения бронхиальной проходимости у больных с обострением ХОБЛ. У курильщиков и больных с обострением ХОБЛ легкой и средней степени тяжести буферная функция ГСБ в отношении ЛДГ усиливается, при тяжелом течении болезни — теряется.
4. Разнонаправленные сдвиги функциональной активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести и курящих лиц позволяют прогнозировать развитие и темпы прогрессирования воспаления, бронхиальной обструкции и определять объем противовоспалительной терапии.

Литература

1. Григорьев И.В., Чиркин А.А. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний. Клин. лаб. диагн. 1998; 6: 18–20.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико-биохимический аспект). Н.Новгород; 1994, 95.
4. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1998, 92–110.
5. Уланова Е.А., Григорьев И.В., Новицкая И.А. Гематосаливарные механизмы регуляции при ревматоидном артрите. Тер. арх. 2001; 11: 92–94.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
7. Nagler R., Lischinsky S., Diamond E. et al. Effect of cigarette smoke on salivary proteins and enzyme activities. Arch. Biochem. Biophys. 2000; 379 (2): 229–236.
8. Schmekel B., Ahlner J., Malmstr M., Vengr P. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: a new marker of disease activity in bronchial asthma. Respir. Med. 2001; 95 (8): 670–675.
9. Winkler O., Hadnagy W., Idel H. Cytokines detectable in saliva of children as appropriate markers of local immunity of the oral cavity — an approach for the use in air pollution studies. Int. J. Hyg. Environ. Hlth 2001; 2: 181–84.

Поступила 16.12.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-036.12-07:[616.15::616.316-008.8]-074