

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Э.Г. Хамитова, Р.Ф. Хамитов, А.К. Закирова

*18-я клиническая больница (главврач — Р.С. Бакиров) г. Казани,
кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — доц. З.Ш. Хасанов)
Казанского государственного медицинского университета*

В клинической практике наиболее распространенными необструктивными воспалительными заболеваниями легких являются пневмония (П) и хронический необструктивный бронхит (ХНБ). В настоящее время в 25% случаев П остается нераспознанной. Трудности ее диагностики обусловлены увеличением числа больных со стертой клиникой, рентгенонегативных пневмоний (примерно в 20% случаев) и их маскированием хроническими заболеваниями легких [6]. Необходимы новые диагностические критерии, так как клиническая картина заболевания является в той или иной степени проявлением биохимических изменений. По современным представлениям, в результате любого воспалительного процесса происходит повышение проницаемости клеточных мембран, что является одной из причин появления внутриклеточных ферментов в крови. Можно предположить, что по совокупности изменений ферментного статуса возможны прогнозирование характера и интенсивности бронхолегочного воспаления, дифференциальная диагностика и оптимизация лечения.

К хроническим обструктивным болезням легких относят хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и бронхиальную астму (БА). Установлено, что при БА, как правило, в сыворотке крови происходит повышение активности креатинкиназы (КК), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [1, 2, 4, 5]. Обострение ХОБ сопровождается повышением активности аминотрансфераз, ГГТ без изменения активности КК, ЛДГ [2, 10, 11]. В острой фазе пневмонии наблюдается повышение в крови активности ЩФ, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), ГГТ. Сведения об активности ЛДГ при данной нозологии являются противоречивыми: одни исследователи указывают на ее снижение в крови, другие — на повышение [3, 7]. Вместе с тем информативная значимость комплекса ферментных сдвигов при рассматриваемых заболеваниях бронхолегочной системы в доступной литературе не оценивалась.

Цель данной работы — сравнительный анализ и изучение динамики изменений активности комплекса ферментов сыворотки крови при БА, ХОБ, ХНБ и П.

Активность ЩФ, АЛТ, АСТ, КК, ЛДГ, ЛДГ₁, ГГТ в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе "Express-550" фирмы Sairop Diagnosticus (США). Были обследованы 55 пациентов БА (44% мужчин и 56% женщин), 74 — ХОБ (58% мужчин и 42% женщин), 39 — ХНБ, 86 — П (с равным распределением больных по полу). Возраст обследованных колебался от 18 до 65 лет. Контрольную группу составили 22 практически здоровых человека.

Обследованным больным диагноз ставился с учетом индивидуальной характеристики и клинико-патогенетических вариантов заболевания, БА определяли в соответствии с Международным консенсусом 1992 г. GINA, ХОБ — по рекомендациям Европейского респираторного общества 1995 г.

КК — фермент, наиболее распространенный в скелетной мускулатуре и миокарде, участвует в обеспечении энергией мышечного сокращения. Повышение его активности в крови расценивается как результат повреждения мембран миоцитов, снижения скорости инактивации и удаления фермента из кровотока [3]. В наших исследованиях при обострении БА активность КК оставалась в пределах контрольных величин (табл. 1). Наблюдавшаяся тенденция к гипокреатинкиназемии при БА 2 ст.т. согласуется с данными В.Т. Волкова и А.К. Стрелис [23]. Незначительная гиперкреатинкиназемия при 3 ст.т., вероятно, связана со стероидиндуцированной миопатией, возникающей в процессе лечения больных тяжелой астмой, в большинстве случаев являющихся гормонозависимыми [8].

В фазе обострения ХОБ при всех степенях тяжести наблюдалось достоверное повышение активности КК (табл. 1). В основу классификации БА и ХОБ положена степень нарушения бронхиальной проходимости, определяющая тяжесть клинической картины. С возрастанием тяжести заболевания резко увеличивается объем мышечной работы, направленной

Ферментативная активность сыворотки крови больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой различной степени тяжести, Ед/л ($M \pm m$)

Ферменты	Контроль	1 ст. т.		2 ст. т.		3 ст. т.	
		БА	ХОБ	БА	ХОБ	БА	ХОБ
КК	71,9 $\pm$ 4,7	68,5 $\pm$ 17,1	121,8 $\pm$ 19,9*	58,7 $\pm$ 6,4	134,0 $\pm$ 20,7*	96,8 $\pm$ 14,9	159,9 $\pm$ 26,7**
ЩФ	56,9 $\pm$ 2,8	80,8 $\pm$ 17,7	89,2 $\pm$ 6,4***	66,8 $\pm$ 12,7	92,8 $\pm$ 6,6***	119,7 $\pm$ 35,0	99,0 $\pm$ 5,5***
ЛДГ	381,2 $\pm$ 11,5	305,0 $\pm$ 55,5	368,8 $\pm$ 33,8	389,0 $\pm$ 54,1	414,0 $\pm$ 34,9	350,7 $\pm$ 30,9	421,3 $\pm$ 38,2
ЛДГ ₁	213,5 $\pm$ 14,6	179,4 $\pm$ 7,5	215,8 $\pm$ 19,7	221,3 $\pm$ 47,5	237,9 $\pm$ 16,0	235,7 $\pm$ 10,8	221,5 $\pm$ 15,7
АЛТ	35,3 $\pm$ 3,5	47,2 $\pm$ 24,0	51,6 $\pm$ 9,4	33,2 $\pm$ 4,9	43,7 $\pm$ 4,8	43,0 $\pm$ 8,3	39,4 $\pm$ 5,8
АСТ	40,0 $\pm$ 2,5	33,2 $\pm$ 4,3	46,0 $\pm$ 3,3	38,2 $\pm$ 3,7	43,4 $\pm$ 3,2	42,7 $\pm$ 5,5	38,9 $\pm$ 2,1
ГГТ	21,7 $\pm$ 2,1	18,5 $\pm$ 10,6	37,7 $\pm$ 4,4**	29,8 $\pm$ 6,2	57,4 $\pm$ 16,9*	56,4 $\pm$ 19,6	42,4 $\pm$ 9,5*
Общий белок	7,7 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,2	7,4 $\pm$ 0,1*	7,2 $\pm$ 0,2*	7,1 $\pm$ 0,1**	7,0 $\pm$ 0,2**	6,9 $\pm$ 0,2***
Альбумин	4,6 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1**	4,3 $\pm$ 0,1*	4,5 $\pm$ 0,2*	4,1 $\pm$ 0,1***	3,4 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,1***

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ — по сравнению с контролем.

на преодоление дыхательной недостаточности, что сопровождается повреждением миоцитов. Затруднения вентиляционной работы дыхательного аппарата при бронхиальной обструкции приводят к повышению потребности в энергетических субстратах, относительная недостаточность которых побуждает к частичному использованию в качестве энергетического источника собственных белков организма (главным образом мышечных) [8]. Косвенным подтверждением этого служат усугубление гипоальбуминемии и гипопроотеинемии при обострении и более тяжелом течении ХОБ и БА (табл. 1).

Значения КК были достоверно выше в стадии обострения ХОБ, чем БА, в 1,7–2,3 раза ($P < 0,05$). Можно предположить, что либо при БА миоциты повреждаются в меньшей степени, либо рост активности при прогрессировании дыхательной недостаточности у больных БА сдерживается какими-то другими факторами. Высказано предположение, что активность КК может снижаться пуринами [2]. Для проверки данной гипотезы мы проанализировали содержание мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом пуринового обмена, в сыворотке крови больных БА и ХОБ. В литературе гиперурикемия рассматривается как фактор риска развития бронхоспастического процесса [2]. При более тяжелом течении БА в наших исследованиях отмечалось достоверное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($P < 0,05$), тогда как с прогрессированием ХОБ наблюдалась лишь тенденция к гиперурикемии. Вместе с тем сравнение активности КК в сыворотке крови у больных БА с клиническими признаками нарушенного пуринового обмена (мочекаменная болезнь, желчно-каменная болезнь, уратурия, повышение мочевины или креатинина в крови) и без

таковых не выявило статистически достоверных различий.

При ХОБ происходит двухкратное увеличение абсолютной площади мышц в долевых и сегментарных бронхах за счет гипертрофии и гиперплазии миоцитов [8]. Таким образом, в воспалительный процесс вовлекается больший объем мышечной ткани, чем при БА, что приводит к высвобождению более значительного количества КК в кровь. Следовательно, активность КК может служить одним из дифференциально-диагностических признаков при хронических обструктивных болезнях легких.

При изученных необструктивных заболеваниях легких среднеарифметические значения КК статистически достоверно не отличались от контрольных величин. Однако известно, что при анализе необходимо учитывать не только среднеарифметические величины, но и разброс абсолютных значений изучаемых показателей. По нашим данным, с усилением активности бронхолегочного воспаления частота “выскакивающих” за пределы контроля величин как у больных П, так и ХНБ существенно повышалась: при П 1 ст. т. — у 36,4%, при 2 ст. т. — у 52,6%, при 3 ст. т. — у 71,4%; при ХНБ 1 ст. т. — у 70%, 2 ст. т. — у 28,6%.

ЩФ в высоких концентрациях локализуется в микросомах клеток поверхностного эпителия, в том числе в апикальных ворсинках мерцательного эпителия респираторного тракта. Ее активность в сыворотке крови увеличивается при костных заболеваниях, при болезнях печени и желчных протоков, особенно сопровождающихся холестазом [3].

При ХОБ независимо от тяжести заболевания активность ЩФ достоверно повышалась по сравнению с контролем ($P < 0,001$), тогда как при БА имела лишь тенденция к повышению активности ЩФ

Динамика ферментативной активности сыворотки крови больных пневмонией и хроническим необструктивным бронхитом, Ед/л ($M \pm m$)

Энзим	Контроль	Пневмония			Хронический необструктивный бронхит	
		1 ст.т.	2 ст.т.	3 ст.т.	1 ст.т.	2 ст.т.
КК	71,9 $\pm$ 4,7	121,1 $\pm$ 28,2 97,2 $\pm$ 29,2	175,1 $\pm$ 63,6 86,8 $\pm$ 20,4	264,5 $\pm$ 110,0 242,2 $\pm$ 120,0	170,7 $\pm$ 43,8 162,0 $\pm$ 38,2*	141,3 $\pm$ 61,3 —
ЩФ	56,9 $\pm$ 2,8	75,5 $\pm$ 6,4** 61,0 $\pm$ 14,1	100,9 $\pm$ 12,6** 98,3 $\pm$ 16,8	86,1 $\pm$ 12,8* 75,5 $\pm$ 19,1	74,8 $\pm$ 9,0 97,0 $\pm$ 18,4*	89,6 $\pm$ 6,9*** 114,3 $\pm$ 38,0
ЛДГ	381,2 $\pm$ 11,5	389,7 $\pm$ 36,7 343,0 $\pm$ 64,6	384,2 $\pm$ 31,5 344,0 $\pm$ 45,7	533,3 $\pm$ 56,9* 449,5 $\pm$ 31,4*	350,6 $\pm$ 49,3 298,0 $\pm$ 106,8	402,3 $\pm$ 31,8 457,5 $\pm$ 48,0
ЛДГ ₁	213,5 $\pm$ 14,6	224,2 $\pm$ 26,6 156,0 $\pm$ 43,6	240,8 $\pm$ 18,8 251,0 $\pm$ 24,5	291,8 $\pm$ 73,7 255,5 $\pm$ 44,1	234,4 $\pm$ 33,4 218,5 $\pm$ 53,0	256,2 $\pm$ 31,4 —
АЛТ	35,3 $\pm$ 3,5	34,7 $\pm$ 3,3 49,2 $\pm$ 8,3	50,4 $\pm$ 5,0* 68,9 $\pm$ 19,3	79,4 $\pm$ 12,7** 82,8 $\pm$ 6,3***	48,5 $\pm$ 7,4 40,2 $\pm$ 3,4	42,4 $\pm$ 5,5 54,8 $\pm$ 9,9
АСТ	40,0 $\pm$ 2,5	38,0 $\pm$ 3,5 50,5 $\pm$ 10,6	48,9 $\pm$ 2,6* 48,6 $\pm$ 5,6	74,7 $\pm$ 8,2** 54,3 $\pm$ 6,4*	45,9 $\pm$ 8,8 39,2 $\pm$ 1,5	39,5 $\pm$ 2,4 44,8 $\pm$ 5,7
ГГТ	21,7 $\pm$ 2,1	50,5 $\pm$ 10,9* 47,0 $\pm$ 11,4	50,4 $\pm$ 8,9** 76,3 $\pm$ 21,6	62,7 $\pm$ 19,5* 54,5 $\pm$ 12,7	47,4 $\pm$ 12,4* 30,5 $\pm$ 10,1	68,5 $\pm$ 21,7* 77,5 $\pm$ 46,0
Общий белок	7,7 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,2** 7,3 $\pm$ 0,6	7,1 $\pm$ 0,1*** 7,6 $\pm$ 0,4	6,9 $\pm$ 0,3** 7,3 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,1 7,5 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,1*** —
Альбумин	4,6 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,2 3,8 $\pm$ 0,3*	4,1 $\pm$ 0,1*** 4,1 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,1*** 4,1 $\pm$ 0,1**	4,1 $\pm$ 0,1*** 4,1 $\pm$ 0,1***	4,0 $\pm$ 0,1*** 4,3 $\pm$ 0,4

Примечание: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ — по сравнению с контролем. В числителе — показатели при поступлении, в знаменателе — перед выпиской.

(табл. 1). Можно предположить, что большее повышение уровня ЩФ при ХОБ в сравнении с БА связано с более частым сопутствующим холестазом у пациентов ХОБ. Однако в наших наблюдениях у лиц с сопутствующей желудочно-кишечной патологией достоверного повышения ЩФ в сыворотке крови не было обнаружено.

У больных ХНБ с повышением степени интоксикации по сравнению с контролем повышалась активность ЩФ в сыворотке крови ($P < 0,001$). При П 1 ст.т. она возрастала в 1,3 раза ($P < 0,05$), превышая при 2—3 ст.т. контроль в 1,8 раза (табл. 2).

АСТ, АЛТ, ЛДГ относятся к универсально распространенным ферментам. Повышение их активности в сыворотке крови отмечено при поражениях органов и тканей, богатых этими ферментами [3]. В фазе обострения ХОБ и БА значения АЛТ, АСТ, общей ЛДГ и ЛДГ₁ в сыворотке крови оставались в пределах контрольных величин. Если при П среднеарифметические значения активностей аминотрансфераз возрастали по мере нарастания тяжести состояния, то при ХНБ уровень аминотрансфераз оставался в пределах контроля (табл. 2).

В норме соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) равно $1,33 \pm 0,42$. Общеизвестно, что снижение коэффициента де Ритиса сопровождает цитолитический синдром при острых поражениях печени [3]. При ХОБ и БА снижение дан-

ного коэффициента мы наблюдали у 22,6% и 20,5% больных соответственно, причем с прогрессированием заболеваний удельный вес данной категории больных уменьшался (при ХОБ 1 ст.т. составлял 38,5%; 2 ст.т. — 30%; 3 ст.т. — 15,4%; при БА 1 ст.т. — 20%; 2 ст.т. — 33,3%, 3 ст.т. — 17,2%). По мере усиления бронхообструктивных нарушений учащается применение в лечении глюкокортикостероидов, обладающих мембраностабилизирующим влиянием и уменьшающих выраженность цитолиза. Снижение коэффициента де Ритиса чаще встречалось у больных ХНБ и П ($P < 0,05$). Выявилась прямая положительная взаимосвязь между распространенностью сниженного коэффициента де Ритиса и степенью тяжести П: при 1 ст.т. — у 15,8%, при 2 ст.т. — у 40,6%, при 3 ст.т. — у 66,7% больных. Аналогичная картина наблюдалась при ХНБ.

Считают, что ГГТ сыворотки крови имеет преимущественно печеночное происхождение, поэтому изменения ее активности связывают с поражением печени, прежде всего при механической желтухе и сердечно-сосудистой недостаточности [4]. Одной из функций ГГТ является связывание высокоактивных биогенных аминов (гистамин, серотонин, дофамин).

В фазе обострения ХОБ активность ГГТ в сыворотке крови повышалась (табл. 1), при БА прослеживалась лишь тенденция к этому. Предполагается, что показатель низкой сывороточной активности ГГТ может служить дополнительным тестом на аллер-

гическую готовность организма или подтверждать аллергическую природу заболевания, чем, возможно, объясняется низкий уровень ГГТ при легкой степени тяжести БА. Наблюдаемая тенденция к повышению ГГТ при тяжелой БА можно расценить как защитную реакцию организма, направленную на ликвидацию гипергистаминемии. С прогрессированием П и ХНБ активность ГГТ в сыворотке крови повышалась (табл. 2).

В настоящее время повышение активности ГГТ и ЩФ клиницисты рассматривают как высокочувствительный индикатор поражения печени. В наших исследованиях их активность возрастала уже при легких степенях тяжести П, ХНБ и ХОБ, когда отсутствовали изменения активностей аминотрансфераз и ЛДГ.

По последним данным, активность ГГТ наряду с ЩФ обнаруживается на апикальной поверхности альвеолярных и бронхиальных эпителиоцитов [9]. Возможно, что повышение активности этих ферментов является одним из ранних признаков повреждения эпителия респираторного тракта. Подтверждением респираторного генеза этих ферментов является и то, что сравнительный анализ активности этих ферментов в подгруппах с сопутствующей гепатобилиарной патологией и без нее не выявил статистически значимых между ними различий.

На протяжении всего периода наблюдения за больными БА (при поступлении и выписке) все изученные показатели статистически достоверно не отличались от контроля. При ХОБ I—2 ст.т. в периоде начинающейся ремиссии активность КК и ЩФ повышалась ($P < 0,05$), а при 3 ст.т., хотя и снижалась, но не достигала значений контрольной группы ($P < 0,05$). Активность ГГТ в это время продолжала нарастать ($P < 0,05$).

При П активность ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ и ЛДГ оставалась выше контрольных величин (табл. 2). Сохранение их повышенной активности к моменту завершения основного курса терапии связано, скорее всего, с гепатотоксическими проявлениями антибиотикотерапии. В то же время ГГТ участвует в регуляции обмена соединительной ткани, что предполагает возможность наблюдения за формированием пневмосклероза в периоде начинающейся реконвалесценции П.

Таким образом, при обострении хронического обструктивного бронхита, в отличие от бронхиальной астмы, происходит повышение активности КК, ЩФ и ГГТ в сыворотке крови, что может служить энзиматическим дифференциально-диагностическим признаком данных заболеваний.

В острой фазе П и обострении ХНБ выявляется повышение активностей ЩФ, ГГТ, а при П — также аминотрансфераз. Отсутствие нормализации активности изученных ферментов на момент выписки больных из стационара свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в респираторной системе, обуславливающим ранние рецидивы хронического бронхита, трансформацию в хронический бронхолегочный процесс и формирование пневмосклероза. Необходим дальнейший поиск путей коррекции энзимных сдвигов с объективизацией оценки prognostической значимости отдельных показателей в благоприятном исходе заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алеманова Г.Д. Сборник резюме VII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1997.
2. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). — Томск, 1996.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста, 1998.
4. Лаурентьев А.В., Зайцева О.В., Самсыгина А.А. Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1998.
5. Михайлов А.М., Серебрякова В.И., Литвинов А.С. Сборник резюме Международного конгресса "Интерастма-98". — М., 1998.
6. Пермьяков Н.К., Баранова М.В. // Пульмонология. — 1998. — № 3. — С. 59—64.
7. Сиротко И.И., Клепов В.И., Скобелев Ю.В., Федорчук И.В. Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1998.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.—СПб, 1998.
9. Ingbar D.H., Hepler K., Dowin R., Jacobsen E et al. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 261—271.
10. Maltais F., Simard A.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 153. — P. 288—293.
11. von Schonfeld J., Breuer N. et al. // Digestion. — 1996. — Vol. 57. — P. 165—169.

Поступила 10.01.00.

VARIATION OF ENZYME LEVELS IN BLOOD IN NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES

E.G. Khamitova, R.F. Khamitov, A.K. Zakirova

Summary

Level of different enzymes was determined in blood serum of patients with bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis, chronic nonobstructive bronchitis, pneumonia and 22 healthy persons. In severe chronic obstructive bronchitis in contrast to bronchial asthma, the increase of activity in blood serum was found which can serve as a differential and diagnostic indicator. In the acute phase of pneumonia and severe chronic nonobstructive bronchitis the increase of alkaline phosphatase, gamma-glutanul transferase activities occurred, and in pneumonia activity of aminotransferases increased as well. By discharge of patients from the hospital the studied indicators remained elevated. It is necessary to continue the search of further ways of Correction of enzyme changes with estimation of prognostic value of some indicators in case of favorable outcome of pulmonary diseases.