

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ НАЛИЧИИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Л. О. Шайлиева¹, Г. Б. Федосеев¹, М. Л. Зорина², М. А. Петрова¹, В. И. Трофимов¹, А. П. Каклюгин¹

¹ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;

²Санкт-Петербургский государственный университет

Осуществлена оценка роли выведения оксалатов через дыхательные пути как возможного повреждающего фактора, участвующего в формировании воспаления, бронхиальной обструкции и кашлевого синдрома, — респираторного оксалоза. Наиболее информативным методом диагностики респираторного оксалоза является определение оксалатов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и суточной моче. Характерным клиническим признаком респираторного оксалоза является системность, проявляющаяся, кроме респираторной симптоматики, еще и желчно-каменной, мочекаменной болезнью и остеохондрозом позвоночника.

Ключевые слова: гипероксалурия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких

CLINICAL, LABORATORY, AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH DISTURBANCES OF OXALIC ACID METABOLISM

L.O. Shailieva¹, G.B. Fedoseev¹, M.L. Zorina², M.A. Petrova¹, V.I. Trofimov¹, A.P. Kaklyugin¹

¹I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical University; ²Sankt-Peterburg State University

We studied the role of oxalate release through the airways as a potential injurious factor in the development of inflammation, bronchial obstruction and cough syndrome (respiratory oxalosis). Detection of oxalates in bronchoalveolar lavage fluid and daily urine is the most valuable method for diagnostics of oxalates. Systemic effects, such as cholelithiasis, urolithiasis, and spinal osteochondrosis are characteristic clinical signs of respiratory oxalosis, besides purely respiratory symptoms.

Key words: hyperoxaluria, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — два самостоятельных хронических заболевания респираторной системы, наиболее распространенных среди населения. Общим для этих заболеваний является то, что в их основе лежит хронический воспалительный процесс, который и определяет клиническую картину болезни.

Для больных БА характерен классический список факторов риска — аллергенов, вызывающих развитие заболевания. Это бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы и т. д.

Что касается ХОБЛ, то здесь главным фактором риска является курение (до 90%), в последние годы появились данные о влиянии продуктов сгорания некоторых видов бытового топлива, промышленных загрязнений и некоторых производственных факторов (силиций, кадмий).

Аллергическая теория, однако, объясняет механизмы развития БА недостаточно, термин «эндогенная астма» не имеет четкого определения, а воспаление при ХОБЛ характеризуется как необычный воспалительный ответ на факторы экологической агрессии. В то же время подчеркивается гетерогенность этих заболеваний [1].

БА является полиэтиологическим заболеванием. Помимо классификации БА, утвержденной Всемирной организацией здравоохранения (1992 г., десятый пересмотр Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, — МКБ-10), наибольшие возможности для индивидуальной диагностики, терапии и профилактики представляет классификация БА, разработанная в 1969 г. А. Д. Адо и П. К. Булатовым, расширенная представлением о клинико-патогенетических вариантах БА [2]. Рассматривались следующие клинико-патогенетические варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, стероидзависимый, дивергентный, выраженный

адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый [3].

Возможно рассмотрение еще одного клинико-патогенетического варианта БА, условно названного Г. П. Поспеховой [4] респираторным оксалозом, предполагалось участие оксалатов в формировании воспаления, бронхиальной обструкции и кашлевого синдрома.

Экскреция оксалатов является результатом сложных многофакторных биохимических процессов и свидетелем вовлечения в нарушения обмена тесно связанных между собой аминокислот: глицина, серина и триптофана, а также пуринов и липидов, синтезируемых с участием глицина. Следует отметить, что щавелевая кислота активно поглощает кальций и выводится из организма преимущественно в виде кальция оксалата почками и желудочно-кишечным трактом с мочой и желчью. На долю легких в выведении оксалатов приходится только около 3% [5], однако при избыточной продукции и выведении метаболитов слизистыми оболочками они могут оказывать повреждающее действие на клетки и ткани, вызывая абактериальное (ирритативное) воспаление тканей и слизистых оболочек «шокового» органа. Длительное и непрерывное действие агрессивных факторов ведет к усугублению появившихся изменений и прогрессированию воспаления [4].

Различают 2 формы гипероксалурии (ГОУ): первичную и вторичную.

♦ **Первичная гипероксалурия** 1, 2 и 3-го типов — аутосомно-рецессивно наследуемые заболевания. Первичная ГОУ 1-го типа обусловлена дефицитом пероксисомального фермента аланинглиоксилатами-нотрансферазы, участвующего в метаболизме предшественников оксалата. Результатом этого дефекта являются избыточный синтез и экскреция оксалатов с формированием первичного оксалоза, сопровождающегося нефролитиазом и развитием почечной недоста-

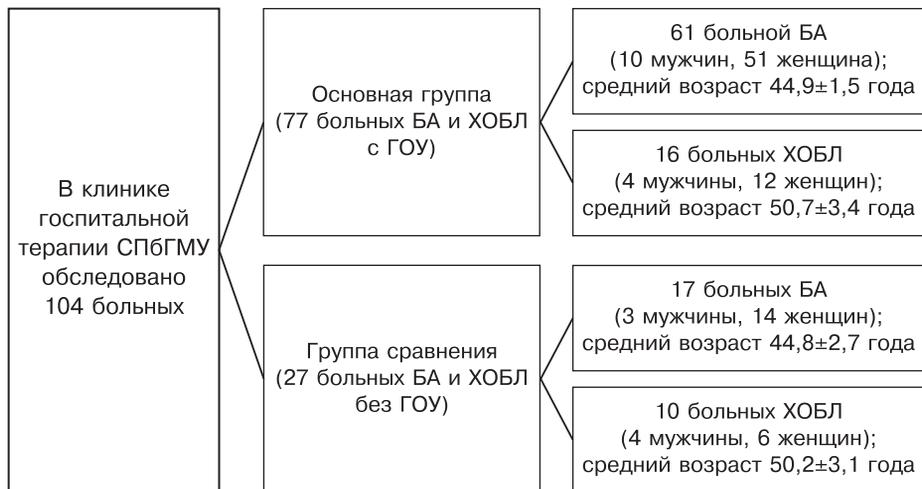


Рис. 1. Распределение обследованных больных по группам.

точности, ведущей к гибели в детском возрасте [6]. А при первичной ГОУ 2-го типа нарушения обусловлены неправильной локализацией фермента в митохондриях вместо пероксисом, когда он действует недостаточно эффективно либо его влияние практически отсутствует. Первичная ГОУ 3-го типа обусловлена дефектом цитозольного фермента D-глицератдегидрогеназы. Следствием этого дефекта является увеличение продукции эндогенного оксалата, которая приводит к гипероксалурии с развитием уролитиаза, нефрокальциноза и почечной недостаточности [6].

♦ **Вторичная гипероксалурия** бывает адсорбционной (энтерической) и приобретенной. Адсорбционная гипероксалурия обусловлена избыточным всасыванием оксалата в кишечнике при употреблении в пищу продуктов, содержащих большие количества щавелевой кислоты, при увеличенном поступлении с пищей предшественников оксалата, таких как аскорбиновая кислота, а также при отравлении этиленгликолем, ксилитолом, при авитаминозе B_6 , недостаточности пиридоксина, т. е. коэнзима, участвующего в превращении глиоксилата в глицин. Приобретенная гипероксалурия наблюдается при усиленном всасывании из желудочно-кишечного тракта оксалата: при регионарном энтерите, синдроме слепой кишки, хроническом панкреатите, хроническом гастрите, нетропической спру, а также после панкреатэктомии или резекции части кишки. У таких пациентов развивается стеаторея и затем гипероксалурия. Многофакторный генез вторичной гипероксалурии может быть обусловлен рядом вероятных причин нарушения обмена щавелевой кислоты при заболеваниях кишечника [7]: повышением синтеза оксалатов в организме больного; уменьшением темпов разрушения оксалатов в просвете кишечника специализированной микрофлорой рода *Oxalobacter*; снижением концентрации кальция в кишечном содержимом из-за стеатореи; уменьшением содержания кальция в просвете кишечника из-за возрастающего при этом его всасывания; повышением проницаемости мембран толстой кишки в условиях дефицита кальция; повышением проницаемости слизистой оболочки толстой кишки для жирных и желчных кислот; влиянием эстрогенов; дефицитом витамина B_6 и малеиновой кислоты; дефицитом витамина А; уменьшением выделения цитратов; дефицитом микроэлемента цинка, 13) дефицитом ионов магния; потерями ионов натрия, калия и бикарбонатов; мальабсорбцией аминокислот и потерей белковых молекул вследствие экссудативной энтеропатии; уменьшением содержания пиррофосфата — ингибитора оксалообразования.

Цель работы — уточнить роль нарушений обмена оксалатов в формировании кашлевого синдрома, их влияние на клиническое течение БА и ХОБЛ и состояние бронхиального дерева у больных, а также оценить информативность некоторых лабораторных и инструментальных показателей, включая определение оксалатов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) для диагностики респираторного оксалоза.

С этой целью проводили определение уровня оксалатов в суточной моче (СМ) по методу А. Г. Сивориновского (1969), определение уровня оксалатов в ЖБАЛ методом инфракрасной спектроскопии, определение оксалатов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ) в сочетании с ГОУ (основная группа, $n = 77$) и без нее (группа сравнения, $n = 27$). Данные распределения больных по группам, возрасту и полу с учетом основного заболевания представлены на рис. 1. Достоверных различий по возрасту и полу между группами не выявлено; группы могут быть расценены как сопоставимые.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц без признаков обструкции и патологии

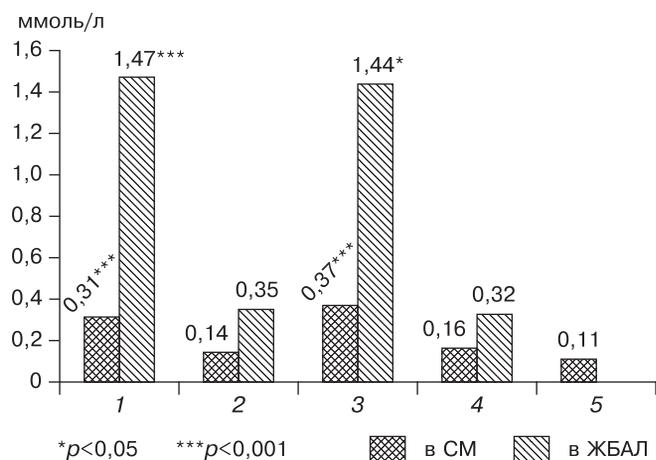


Рис. 2. Содержание оксалатов в СМ, ЖБАЛ у обследованных больных БА основной группы (1) и группы сравнения (2), больных ХОБЛ основной группы (3) и группы сравнения (4), а также у здоровых лиц (5).

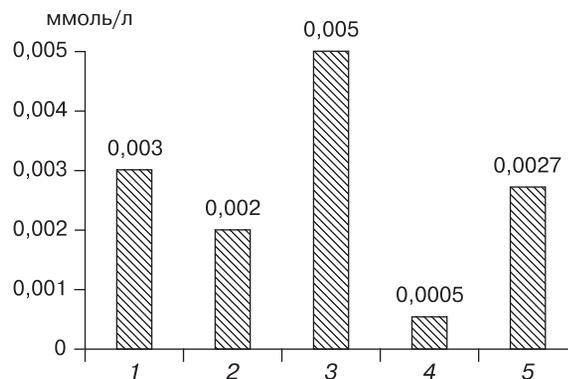


Рис. 3. Содержание оксалатов в КВВ у обследованных больных БА основной группы (1) и группы сравнения (2), больных ХОБЛ основной группы (3) и группы сравнения (4), а также у здоровых лиц (5).

Таблица 1. Оценка данных бронхоскопического исследования у больных основной группы и групп сравнения

Бронхоскопическая картина	Больные БА		p	Больные ХОБЛ		p
	основная группа (n = 61)	группа сравнения (n = 17)		основная группа (n = 16)	группа сравнения (n = 10)	
Катаральные изменения бронхов	57 (93)	16 (94)	> 0,05	14 (88)	10 (100)	> 0,05
Отечность слизистой оболочки	2 (3)	7 (41)	< 0,05	0 (0)	1 (10)	> 0,05
Трахеобронхиальная дискинезия II—III степени	6 (10)	5 (29)	< 0,05	1 (6)	3 (30)	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках указан процент.

почек, у которых были определены средние показатели содержания оксалатов: в СМ 0,11 ммоль/л и КВВ 0,003 ммоль/л.

Помимо определения уровня оксалатов в ЖБАЛ, СМ и КВВ, проводили физикальное обследование больных и следующие клинико-лабораторные исследования: исследование функции внешнего дыхания, цитологическое исследование мокроты и смыва из бронхов, бронхоскопию с проведением бронхоальвеолярного лаважа и взятием смыва из бронхов, аллергологическое обследование.

Данные о содержании оксалатов в СМ, ЖБАЛ и КВВ представлены на рис. 2 и 3.

Как следует из представленных на рис. 2 данных, уровень оксалатов в суточной моче у больных БА и ХОБЛ в основной группе существенно превышал их содержание в группе сравнения и у здоровых лиц. В то же время содержание оксалатов в СМ у лиц группы сравнения лишь незначительно отличалось от уровня оксалатов в контрольной группе. Исследование оксалатов в ЖБАЛ также выявило достоверно большее их содержание у больных основной группы по сравнению

с больными группы сравнения. Что касается КВВ, то четких различий в содержании в нем оксалатов у больных БА и ХОБЛ основной группы и группы сравнения выявить не удалось; отмечена лишь некоторая тенденция превышения их содержания у больных основной группы (см. рис. 3).

Бронхоскопическое исследование, выполненное у всех обследованных больных, выявило наличие катаральных изменений ($p > 0,05$), отечность слизистой оболочки бронхиального дерева ($p < 0,05$), наличие трахеобронхиальной дискинезии II—III степени ($p < 0,05$), более выраженные у больных группы сравнения (табл. 1).

Принимая во внимание наличие у ряда больных основной группы аллергических проявлений, цитологический состав содержимого бронхов был проанализирован с учетом этого фактора. Больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: без явных признаков аллергии и с наличием таковых. Результаты анализа цитологического состава мокроты и смыва из бронхов у этих больных представлены в табл. 2.

У больных с явными признаками аллергии клеточный состав содержимого бронхов характеризовался повышенным содержанием эозинофилов ($p < 0,01$), нейтрофилов ($p < 0,05$) и моноцитов ($p < 0,01$). У больных без явных признаков аллергии клеточный состав содержимого бронхов характеризовался повышенным содержанием моноцитов в мокроте ($p < 0,01$), макрофагов в смывах из бронхов ($p < 0,01$) и эпителия бронхов в смыве из бронхов ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей эксфолиации эпителия при наличии повышенного содержания оксалатов в бронхах. Таким образом, проведенные исследования выявили наличие воспалительных изменений в бронхиальном дереве практически у всех обследованных, более выраженные у больных без явных признаков аллергии.

Частота встречаемости факторов, способствующих формированию бронхообструктивной патологии у обследованных больных (наследственная отягощенность по БА, рецидивирующие пневмонии и бронхиты, наличие аллергического ринита в анамнезе, курение, профессиональные вредности), приведена на рис. 4.

Для больных основной группы была характерна значительно меньшая частота встречаемости указанных факторов.

Проведен анализ частоты встречаемости заболеваний, свидетельствующих о нарушениях обмена щавелевой кислоты: мочекаменной болезни, желчно-каменной болезни, остеохондроза позвоночника (рис. 5).

При обследовании почек и мочевыводящих путей склонность к образованию камней у больных основной группы выявлена с достоверно большей частотой ($p > 0,05$), чем у больных группы сравнения (см. рис. 5). Так, среди больных БА с ГОУ камни в почках определялись у 47% (в прошлом и в период обследования), а у больных БА без ГОУ — лишь у 3%; у больных ХОБЛ без ГОУ конкременты в почках не обнаружены ни в одном случае.

Таблица 2. Оценка патологического состава мокроты и смыва из бронхов у больных основной группы с наличием и отсутствием атопии ($M \pm m$)

Показатели цитологического исследования	Больные БА и ХОБЛ с ГОУ		p
	без явных признаков аллергии	с явными признаками аллергии	
Мокрота			
Число обследованных	13	9	—
Эпителий бронхов	4,45 ± 1,63	8,77 ± 4,66	> 0,05
Макрофаги	14,38 ± 2,44	17,55 ± 3,04	> 0,05
Нейтрофилы	48,77 ± 4,11	48,11 ± 5,99	> 0,05
Эозинофилы	7,00 ± 1,87	10,66 ± 2,19	> 0,05
Лимфоциты	10,38 ± 0,57	8,22 ± 1,24	> 0,05
Моноциты	10,31 ± 0,97	5,44 ± 1,29	< 0,01
Смыв из бронхов			
Число обследованных	43	22	—
Эпителий бронхов	24,97 ± 2,55	20,85 ± 3,43	> 0,05
Макрофаги	43,61 ± 3,39	30,09 ± 3,88	< 0,01
Нейтрофилы	20,42 ± 2,36	31,36 ± 4,57	< 0,05
Эозинофилы	4,97 ± 0,87	9,68 ± 1,59	< 0,01
Лимфоциты	5,67 ± 0,48	7,77 ± 0,79	< 0,05
Моноциты	0,86 ± 0,38	3,27 ± 1,03	< 0,01

У больных основной группы желчно-каменная болезнь отмечена у 20% больных БА и 31% больных ХОБЛ с ГОУ при отсутствии ее у больных групп сравнения ($p > 0,05$).

Весьма значимыми представляются данные, полученные при рентгенографии позвоночника: рентгенологические признаки остеохондроза позвоночника отмечены у больных основной группы в большом количестве случаев: 90% у больных БА и 94% у больных ХОБЛ (в группах сравнения 2 и 10% соответственно; $p < 0,001$; см. рис. 5).

Клинические данные нашли подтверждение при анализе функциональных показателей легких у обследованных больных (табл. 3).

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, умеренно выраженные обструктивные нарушения встречались у 61% больных БА и 63% больных ХОБЛ основной группы против 50 и 20% соответственно у больных БА и ХОБЛ группы сравнения. Значительно выраженные нарушения у больных БА с ГОУ, напротив, наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (11 и 29% соответственно; $p < 0,05$). Анализ выраженности обструктивных нарушений в основной группе больных показал, что при наличии признаков аллергии обструктивные нарушения более значимы. Так, в подгруппе без явных признаков аллергии умеренные обструктивные нарушения встречались у 82% больных, а с наличием аллергии — у 55% ($p < 0,01$), значительные и выраженные — у 18 и 45% больных соответственно. Общая емкость легких была повышенной у 56% больных с признаками аллергии и лишь у 30% без таковой ($p < 0,05$).

Отмечены некоторые особенности клинического течения заболевания у больных БА и ХОБЛ в сочетании с ГОУ:

- большая интенсивность кашля, приступообразный, сухой «надсадный» его характер с непроизвольным мочеиспусканием у женщин (60%);

- малый эффект бронхолитических и противовоспалительных препаратов;

- редкая встречаемость развернутых приступов удушья (лишь у 13% больных БА), более тяжелое течение при наличии атопии и легкое при ее отсутствии;

- меньшая чувствительность бронхов к неспецифическим раздражителям и ацетилхолину; у 16 пациентов, у которых проводили ацетилхолиновый тест, средние значения PD_{25} (пороговая доза ацетилхолина, вызывающая снижение удельной проходимости бронхов на 25%) составили $1803,55 \pm 616,06$ мкг по сравнению с 6 пациентами группы сравнения, у которых PD_{25} составил $160,15 \pm 59,5$ мкг;

- отчетливое преобладание лиц с матово-белой кожей (93%), рыжеволосых или русоволосых (93%), имеющих родственников с рыжей окраской волос преимущественно по материнской линии (82%) среди больных основной группы по сравнению с больными группы сравнения, наличие внешних маркеров

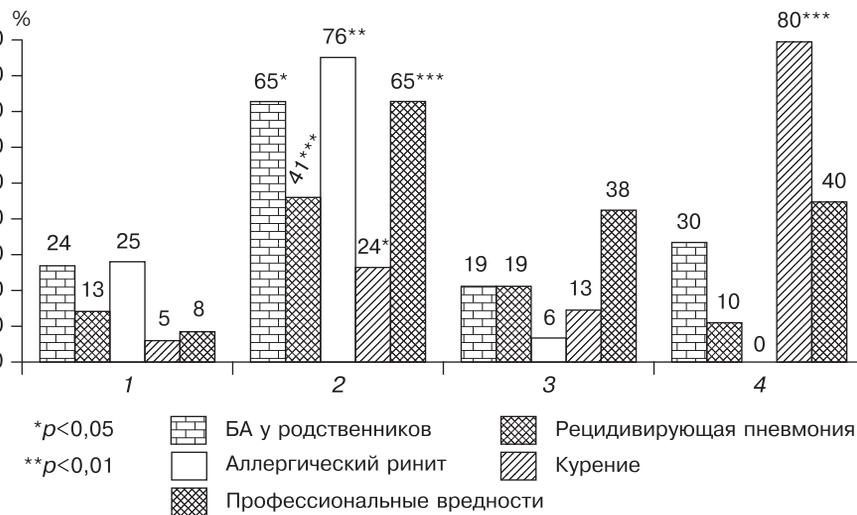


Рис. 4. Частота (в %) встречаемости факторов, способствующих возникновению БА и ХОБЛ у обследованных больных БА основной группы (1) и группы сравнения (2), больных ХОБЛ основной группы (3) и группы сравнения (4).

респираторного оксалоза в виде веснушек на спине (100%);

- умеренные признаки воспаления в бронхиальном дереве, преимущественно моноцитарно-макрофагального характера (см. табл. 2);

- умеренное повышение уровня иммуноглобулинов класса Е ($120,81 \pm 30,38$ г/л) и отчетливые нарушения миграционной активности мононуклеаров — снижение индекса торможения миграции мононуклеаров у 19 (35%) из 66 больных основной группы с отрицательным знаком (извращение реакции на фитогемагглютинин), ранее трактовавшийся как один из маркеров респираторного оксалоза [4];

- наличие гормонального дисбаланса (высокая частота встречаемости фибромиомы матки — у 46% женщин, заболеваний щитовидной железы — у 26%);

- полисистемность поражений — наличие желчно-каменной болезни, мочекаменной болезни, остеохондроза позвоночника (см. рис. 5).

Заключение

Представленные данные позволяют рассматривать образующиеся в избытке оксалаты как эндогенные ирританты, участвующие в формировании воспаления в

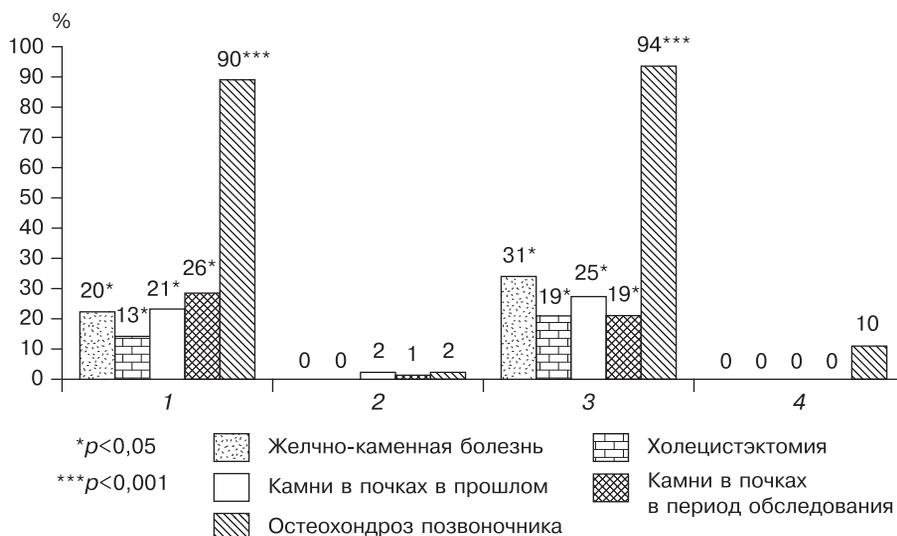


Рис. 5. Частота (в %) желчно-каменной болезни, мочекаменной болезни, остеохондроза позвоночника у обследуемых больных БА основной группы (1) и группы сравнения (2), больных ХОБЛ основной группы (3) и группы сравнения (4).

Таблица 3. Оценка наличия, выраженности и обратимости обструктивных нарушений у обследованных больных, по данным исследования функции внешнего дыхания (в % от числа больных в группе)

Степень выраженности и обратимости обструктивных нарушений	Больные БА		p	Больные ХОБЛ		p
	основная группа (n = 61)	группа сравнения (n = 17)		основная группа (n = 16)	группа сравнения (n = 10)	
Отсутствие нарушений	4 (7)	1 (6)	> 0,05	3 (19)	6 (60)	> 0,05
Нарушения:						
умеренно выраженные	37 (61)	8 (50)	> 0,05	10 (63)	2 (20)	> 0,05
значительные	7 (11)	5 (29)	< 0,05	3 (19)	2 (20)	> 0,05
выраженные	11 (18)	3 (18)	> 0,05	—	—	—
резкие	2 (3)	0 (0)	> 0,05	—	—	—
Общая емкость легких:						
повышена	24 (39)	6 (35)	> 0,05	6 (38)	2 (20)	> 0,05
нормальная	37 (61)	11 (63)	> 0,05	10 (62)	8 (80)	> 0,05
Обратимость:						
полная	43 (75)	9 (56)	> 0,05	9 (69)	2 (50)	> 0,05
частичная	13 (23)	7 (44)	> 0,05	2 (15)	1 (25)	> 0,05
малая	1 (2)	0 (0)	> 0,05	2 (15)	1 (25)	> 0,05

бронхиальном дереве и гиперреактивности бронхов, которые проявляются приступообразным кашлем.

Наиболее информативным методом для диагностики респираторного оксалоза является определение оксалатов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и суточной моче.

Характерным клиническим признаком респираторного оксалоза является системность, проявляющаяся,

кроме респираторной симптоматики, еще и желчно-каменной болезнью, мочекаменной болезнью и остеохондрозом позвоночника.

Признаки респираторного оксалоза среди обследованных нами больных чаще встречались у женщин, страдающих бронхиальной астмой (у 84%) и хронической обструктивной болезнью легких (у 75%) в сочетании с гипероксалурией.

Сведения об авторах:

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Кафедра госпитальной терапии

Шайлиева Люаза Османовна — ассистент кафедры; e-mail: luazash@list.ru

Федосеев Глеб Борисович — д-р мед. наук, чл.-кор. РАМН, проф. кафедры.

Трофимов Василий Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Петрова Мария Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. лаб. наследственных механизмов болезней легких НИИП.

Каклюгин Александр Павлович — врач-бронхолог, зав. эндоскопическим кабинетом клиники госпитальной терапии.

Санкт-Петербургский государственный университет

Зорина Марина Леонидовна — канд. техн. наук, ст. науч. сотр. каф. геохимии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев Е. И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 492—497.
2. Федосеев Г. Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь. Л.: ИЛМИ им. акад. И. П. Павлова; 1982.
3. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006. 37—43.
4. Поспехова Г. П. Обструктивные болезни легких при нарушении оксалатного обмена: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1997.
5. Таболин В. А., Фадеева М. А., Вельтищева И. И. и др. Об оксалурии у детей с артритами и диффузными заболеваниями соединительной ткани. *Педиатрия* 1985; 11: 30—32.
6. Danpure C. J. Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1763: 1776—1784.
7. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС; 1997.

Поступила 03.03.12