

УДК 616—056.3—097

И. П. Лернер, А. Л. Синельникова, С. И. Ялгут, С. А. Данилова

СУТОЧНЫЙ БИОРИТМ ЭКСКРЕЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ С МОЧОЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ЗАВИСИМОСТЬ ЕГО ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

Тонус бронхиального дерева обусловлен конкурентными влияниями адрено-холинэргической регуляции на рецепторный аппарат гладкой мускулатуры. Поэтому соотношение в уровне медиаторов и способность к их усвоению эффекторными тканями является важным патогенетическим механизмом развития бронхиальной астмы. Показано [8, 9], что снижение чувствительности к катехоламинам (β -блокада) в условиях стрессовой ситуации (иммунологический конфликт, инфекция, физическая нагрузка и т. д.) способно вызвать и поддерживать развившийся бронхоспазм, что, в свою очередь, приводит к повышенной секреции и синтезу этих соединений и к истощению резервных возможностей симпатoadреналовой системы [2, 6].

Показано [3, 7], что уровень экскретируемых с мочой катехоламинов адекватно отражает содержание этих соединений в циркулирующей крови и изменяется пропорционально клинической тяжести бронхиальной астмы.

Задачей настоящей работы было определение биоритма экскреции катехоламинов с мочой у больных бронхиальной астмой для суждения о компенсаторно-приспособительных возможностях их симпатoadреналовой системы и выявление способности организма к синтезу катехоламинов в условиях функциональной нагрузки.

Методика исследований

У 57 больных бронхиальной астмой и 14 здоровых лиц определяли содержание адреналина (А) и норадреналина (НА) в трех порциях мочи, собираемой в течение суток: с 8 до 16 ч, с 16 до 24 и с 0 до 8 ч следующего дня. Исследование проводили флуорометрическим методом [4].

Для определения функциональных возможностей симпатoadреналовой системы использовали инсулиновый тест [1], основанный на том, что введение небольших доз инсулина вызывает развитие гипогликемии, стимулирующей выброс в кровь А из надпочечников. У 21 больного и четырех здоровых лиц мы определяли суточный биоритм экскреции катехоламинов до и после подкожного введения инсулина из расчета 0,15 ед/кг. Перед проведением теста у обследуемых лиц определяли чувствительность к инсулину с помощью кожной пробы.

Результаты исследований

Результаты исследования биоритма катехоламинов приведены в таблице, из которой видно, при легком течении заболевания экскреция А не отличается от показателей, наблюдаемых в контрольной группе, хотя и отмечается тенденция к увеличению ее в ночные часы. У этих же больных происходит достоверное уменьшение экскреции НА.

При средней тяжести течения бронхиальной астмы, характеризующейся ежедневными приступами и купированными бронхолитическими препаратами, а, в некоторых случаях, короткими инъекционными курсами кортикостероидных препаратов, отмечалось достоверное увеличение экскреции А с мочой.

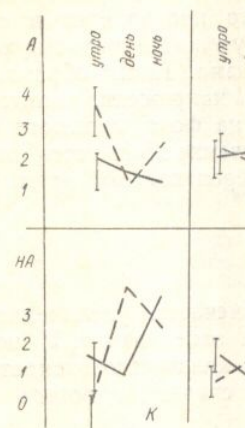
Суточный биоритм экскреции катехоламинов с мочой у больных бронхиальной астмой с различным клиническим течением

Группа обследованных	n	Адреналин, в мкг			
		8—16 ч	16—24 ч	0—8 ч	За сутки
Контрольная группа	14	$1,2 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,4$
Больные легкой формой заболевания	8	$1,0 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,5$
	p	$>0,1$	$>0,1$	$>0,1$	$>0,1$
Больные со средней тяжестью заболевания	20	$2,1 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,5$
	p	$<0,05$	$>0,1$	$<0,05$	$<0,05$
Тяжелая форма заболевания					
I группа	20	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,5$
	p	$<0,01$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
II группа	9	$0,7 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,5$
	p	$>0,05$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,05$

Группа обследованных	n	Норадреналин, в мкг			
		8—16 ч	16—24 ч	0—8 ч	За сутки
Контрольная группа	14	$3,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,3$
Больные легкой формой заболевания	8	$1,4 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,5$
	p	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,05$
Больные со средней тяжестью заболевания	20	$1,8 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,5$
	p	$<0,01$	$>0,05$	$<0,01$	$>0,05$
Тяжелая форма заболевания					
I группа	20	$2,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,4$
	p	$>0,05$	$>0,1$	$<0,01$	$>0,05$
II группа	9	$0,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,4$
	p	$<0,01$	$>0,1$	$<0,05$	$<0,05$

Больным тяжелой формой бронхиальной астмы, как правило, длительно применяли кортикостероидную терапию. Проведенные исследования позволили выделить два типа экскреции катехоламинов. Первый тип — наблюдался у большинства обследованных (20 чел.): у них обострение заболевания сопровождалось увеличением экскреции адреналина. Второй тип — при котором экскреция адреналина была значительно снижена (9 чел.) не только по сравнению с больными со сходной клинической картиной, но и со здоровыми лицами. В семи из девяти случаев развитие приступа сопровождалось повышением артериального давления; бронхиальная астма носила упорный характер с недостаточным эффектом от применяемой стероидной терапии, приступы начинались внезапно, и быстро развивалось трудно купирующееся астматическое состояние.

Проведение инсулинового привело к следующим результатам, составивших контрольный достоверное увеличение экскреции А в первой порции мочи. У больных с легкой формой заболевания показатели нормализовались. У



Экскреция катехоламинов (в мкг)

Сплошная линия — биоритм экскреции в контроле, I — легкое течение, обострение — штрихпунктирная линия.

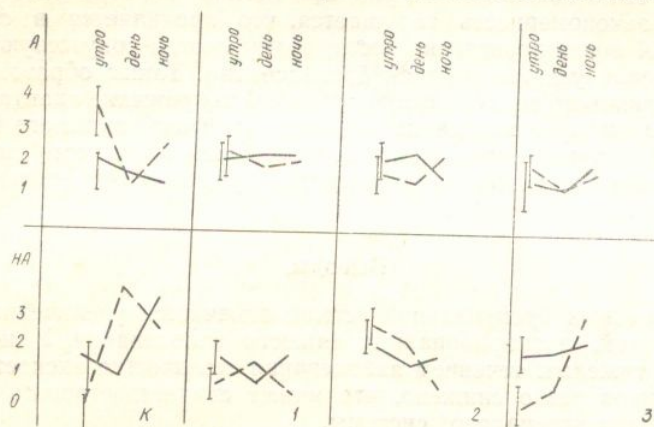
с легким течением бронхиальной астмы средней тяжестью заболевания экскреции А, причем у четырех больных затрудненное дыхание.

Обсуждение

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Увеличение экскреции А в утренние и вечерние часы, а также уменьшение экскреции А в дневные часы, указывает на нарушение адаптации катехоламинов к бронхоспастическому эффекту, который повышается в ночные часы. У больных с тяжелой формой заболевания экскреция А достоверно снижалась и совпадала с течением заболевания. Надо полагать, что при этом происходит снижение синтетической функции надпочечников, при котором недостаточная экскреция А является желаемым течением процесса, что, в свою очередь, приводит к истощению мозгового слоя надпочечников. Недостаточный эффект от экскреции А не компенсируется катехоламинами.

Мы не можем оценить влияние изменений в соотношении экскреции А и НА на характер взаимоотношений между ними и предшественником А.

Проведение инсулинового теста у больных бронхиальной астмой привело к следующим результатам (см. рисунок). У четверых здоровых лиц, составивших контрольную группу, введение инсулина вызвало достоверное увеличение экскреции *A* и снижение количества выделившегося *НА* в первой порции мочи. В последующие часы исследуемые показатели нормализовались. У четырех из десяти обследованных больных



Экскреция катехоламинов (в мкг) у больных бронхиальной астмой на фоне инсулинового теста.

Сплошная линия — биоритм экскреции до теста, штриховая биоритм экскреции после теста. *K* — контроль, 1 — легкое течение, обострение; 2 — средняя тяжесть заболевания, обострение; 3 — тяжелое течение, ремиссия.

с легким течением бронхиальной астмы и у восьми из 11 больных со средней тяжестью заболевания введение инсулина вызвало уменьшение экскреции *A*, причем у четырех из них после проведения теста появилось затрудненное дыхание.

Обсуждение результатов исследований

Полученные результаты можно, на наш взгляд, интерпретировать следующим образом. Увеличение количества экскретируемого *A* пропорционально тяжести заболевания и смещение максимума экскреции на ночные часы, а также уменьшение количества выделяющегося *НА* отражает напряжение адаптационных механизмов, в том числе и компенсацию бронхоспастического эффекта парасимпатической нервной системы, тонус которой повышается ночью. Нами было выявлено, что у некоторых больных с тяжелой формой заболевания экскреция катехоламинов достоверно снижалась и совпадала с резистентностью к стероидной терапии. Надо полагать, что полученные в этом случае результаты отражают снижение синтетических процессов в хромоаффинном аппарате, при котором недостаточная экскреция катехоламинов поддерживает тяжелое течение процесса, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему истощению мозгового слоя. Возможно, этот же механизм объясняет и недостаточный эффект от экзогенных стероидов, которые являются синергистами катехоламинов при действии на клеточные рецепторы.

Мы не можем оценить патогенетическое значение полученных нами изменений в соотношении экскреции *A* и *НА*, в силу двойственного характера взаимоотношений между этими медиаторами, поскольку *НА* является и предшественником *A*, и его антагонистом, оказывая бронхоспа-

стический эффект через α -рецепторы. Для выяснения природы этих взаимосвязей необходимо дальнейшее изучение особенностей секреции и синтеза обоих медиаторов при бронхиальной астме.

Аналогично результатам, приведенным в литературе [1], введение инсулина повышает у здоровых людей экскрецию катехоламинов с мочой. Нами было показано, что уже при легком течении бронхиальной астмы эта закономерность нарушается, что проявляется в снижении экскреции А после проведения теста; этому иногда сопутствуют клинические явления усиливающегося бронхоспазма. Таким образом, проведение инсулинового теста позволяет выявить напряжение адаптационных механизмов, которое иногда наблюдается на фоне видимого клинического благополучия, и предложить использование этого теста для суждения о надежности клинической ремиссии бронхиальной астмы, достигнутой в результате лечения.

Выводы

1. У больных бронхиальной астмой отмечается увеличение экскреции А с мочой, пропорционально тяжести заболевания. У некоторых больных с тяжелым течением заболевания количество экскретируемых катехоламинов резко снижено, что может свидетельствовать об истощении симпато-адреналовой системы.
2. Отмечается извращение суточного ритма экскреции катехоламинов со смещением максимума экскреции А на ночные часы. Предполагается компенсаторный характер выявленных изменений.
3. Результаты инсулинового теста свидетельствуют о напряжении адаптационных механизмов уже при легком течении заболевания. На это указывает извращенный характер экскреции катехоламинов после нагрузки. Инсулиновый тест может служить показателем состояния симпато-адреналовой системы при бронхиальной астме.

Литература

1. Беледа Р. В. Изучение экскреции катехоламинов и кортикостероидов с мочой в целях оценки реактивности организма. Автореф. канд. дис. М., 1973. 27 с.
2. Гончарова В. А. Биохимические аспекты в изучении симпато-адреналовой системы при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Биохимические исследования при патологии легких. Л., 1974, с. 14—25.
3. Катаев К. В. Содержание катехоламинов и сульфгидрильных групп в плазме крови у больных бронхиальной астмой. Автореф. канд. дис. Пермь. 1971, 24 с.
4. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. З. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина, дофа в одной порции мочи. — В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М., 1966, с. 52—56.
5. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В. Клиническая биохимия катехоламинов. М., 1967. 304 с.
6. Матлина Э. Ш. Обмен катехоламинов в гормональном и медиаторном звеньях симпато-адреналовой системы при стрессе. — Успехи физиол. наук, 1972, 3, № 4, с. 92—130.
7. Шуфлат А. Н., Монастырская М. Г. Экскреция катехоламинов и кортикостероидов с мочой при бронхиальной астме. — Проблемы патологии в эксперименте и клинике. М., 1971, 1, с. 311—317.
8. Reed C. E. Beta adrenergic blockade, bronchial asthma and atopy. — J. Allergy, 1968, 48, N 4, p. 238—242.
9. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. — J. Allergy, 1968, 48, N 4, p. 203—232.

Отдел аллергологии Института проблем онкологии АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
26.I 1977 г.

I. P. Lerner, A. L. S

DIURNAL BIORHYTHM OF CATECHOLAMINE EXCRETION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA. THE EFFECT OF THIS RHYTHM ON CLINICAL COURSE

Perversion of diurnal rhythm of catecholamine excretion in patients with bronchial asthma. The effect of this rhythm on the clinical course. Application of the insulin test to study the mechanisms observed already with light character of catecholamines excretion of the sympatho-adrenal system state.

Department of Allergology,
Institute of Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR,

I. P. Lerner, A. L. Sinel'nikova, S. I. Jalkut,
S. A. Danilova

DIURNAL BIORHYTHM OF CATECHOLAMINE EXCRETION WITH UREA
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, DEPENDENCE
OF THIS RHYTHM ON CLINIC COURSE AND FUNCTIONAL LOAD

Summary

Perversion of diurnal rhythm of catecholamines excretion with urine was observed in patients with bronchial asthma. The found changes are supposed to be of a compensatory character. Application of the insulin test showed the tension of the adaptation mechanisms observed already with light course of the disease, that indicates to the perversion character of catecholamines excretion after the load. The insulin test may be an index of the sympatho-adrenal system state with the bronchial asthma.

Department of Allergology,
Institute of Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev