

УДК 616—056.3—097

С. А. Котова, С. И. Ялкуп

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Дисфункция адренергических систем гладкомышечного аппарата бронхов является важным патогенетическим механизмом в развитии бронхиальной астмы. Нарушение этого звена является патологической детерминантой в симпато-адреналовой системе (САС) и ограничивает ее способность к адаптации. Кроме того, характерное для бронхиальной астмы нарушение адренергической регуляции может скрыто проявляться и в самих адаптирующих системах.

Об изменениях функционального состояния САС в динамике бронхиальной астмы свидетельствуют результаты определения содержания катехоламинов (КА) в крови и моче больных [1, 5, 6]. Однако качественный характер этих изменений (приспособительный или дестабилизирующий) остается невыясненным. Изучение этого вопроса способствует не только формированию теоретических представлений о функциональных особенностях САС при бронхиальной астме, но имеет также важное практическое значение, так как основное фармакологическое воздействие на тонус бронхов реализуется через САС.

Мы исследовали адаптационные и синтетические возможности САС у больных бронхиальной астмой в зависимости от патогенетических особенностей и клинической тяжести заболевания. Для этого у больных определяли экскрецию с мочой КА, их предшественников — ДОФА, дофамина и основного метаболита — ванилилминдальной кислоты (ВМК). О способности САС к адаптации и синтезу КА судили по изменению их экскреции на фоне функциональных нагрузок инсулином и *L*-ДОФА.

Методика исследований

Всего обследовано 115 человек. В зависимости от клинического состояния течение заболевания характеризовали как легкое, средней тяжести и тяжелое. Все больные с тяжелым течением заболевания длительно получали глюкокортикоидную терапию. Обследование проводили в период обострения и ремиссии заболевания. В зависимости от особенностей патогенеза больных распределяли на две группы. I — больные с атопической формой астмы; приступы удушья развивались по типу аллергической реакции немедленного типа; сенсibilизация к бытовым и пылевым аллергенам была подтверждена результатами кожных проб и провокационных тестов. II — больные с инфекционной формой астмы, на фоне хронического воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате и сенсibilизации бактериальными аллергенами. Для обследования были отобраны больные с легкой и средней тяжестью заболевания в стадии обострения.

Активность синтетических процессов в САС исследовали у 32 человек в возрасте от 25 до 40 лет с помощью пробы с введением *L*-ДОФА. Экзогенный *L*-ДОФА стимулирует синтез КА. Изменение экскреции КА на фоне введения препарата дает возможность судить об особенностях синтеза КА у больных на разных этапах, начиная со стадии декарбоксилирования ДОФА. Определение проводили в трех порциях суточной мочи до и после приема больными 0,5 г *L*-ДОФА *per os*.

Для характеристики адаптационных возможностей САС у 54 здоровых и 7 больных использовали функциональную нагрузку инсулином, так называемый «метаболический тест».

ческий стресс». Суть метода состоит в том, что гипогликемия, вызванная введением инсулина, стимулирует выброс адреналина (А) из надпочечников. Инсулин вводили подкожно из расчета 0,15 ед/кг веса тела. Определяли содержание КА в двух порциях суточной мочи (дневной и ночной) до и после введения инсулина. У больных с тяжелым течением заболевания тест проводили только в период ремиссии. Изменение экскреции выражали с помощью коэффициента, представляющего собой отношение КА, выделившихся до и после введения инсулина. Использование коэффициента является более удобным для интерпретации результатов, чем сопоставление абсолютных величин экскреции, в силу их значительных индивидуальных колебаний.

Результаты исследований

Как следует из результатов, представленных в таблице, достоверных различий в экскреции адреналина, предшественников и ВМК между группами больных с различными патогенетическими вариантами

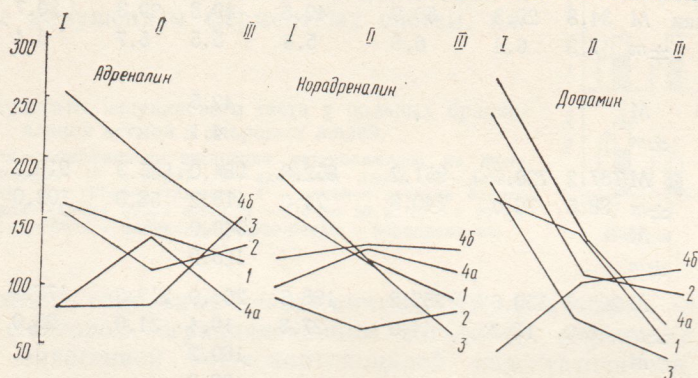


Рис. 1. Результаты теста с введением L-ДОФА у больных бронхиальной астмой.

По вертикали — изменение экскреции в процентах от исходного уровня. По горизонтали — время сбора мочи: I — с 8 до 16 ч; II — с 16 до 24 ч; III — с 24 до 8 ч. 1 — устойчивая ремиссия астмы; 2 — умеренный бронхоспазм; 3 — частые приступы удушья; 4а и 4б — тяжелая форма астмы.

ми астмы в период обострения заболевания не наблюдалось. Экскреция норадреналина (НА) была достоверно выше у больных с инфекционно-аллергической формой астмы. Из той же таблицы видны достоверные различия в исследованных показателях в зависимости от клинической тяжести заболевания. Экскреция КА и предшественников возрастает у больных с легким и среднетяжелым течением. У больных с тяжелым течением астмы на фоне повышенной экскреции НА и предшественников отмечаются два типа экскреции А — повышенный и сниженный. Экскреция ВМК достоверно повышена у больных с легкой и средней тяжестью заболевания и снижена при тяжелом течении.

На рис. 1 показано изменение экскреции с мочой КА после однократного приема L-ДОФА. У больных с устойчивой ремиссией астмы (1 группа), с умеренным бронхоспазмом (2 группа) и частыми приступами удушья, требующими назначения кортикостероидной терапии (3 группа) наблюдалось увеличение А и ДА в первой порции мочи. Во всех этих группах исходная экскреция А была повышена. В 4 группу вошли больные с тяжелой кортикозависимой формой астмы, резистентные к проводимой терапии. Исходная экскреция А в этой группе была снижена. Результаты экскреции ДА у больных этой группы представлены кривыми 4а — с повышенной экскрецией и 4б — со сниженной. Экскреции А в 4 группе на фоне теста была сниже-

Экскреция катехоламинов, предшественников и ВМК с мочой у больных бронхиальной астмой в нмоль/сутки

Определяемый показатель	В зависимости от тяжести заболевания						В зависимости от формы астмы		
	Легкое течение		Средней тяжести		Тяжелое течение		Атопичес- кая	Инфекцион- но-аллерги- ческая	
	Обост- рение	Ремис- сия	Обостре- ние	Ремиссия	Обост- рение	Ремис- сия			
Адреналин	M	25,2	21,7	29,1	26,1	35,9	20,7	20,2	23,5
	$\pm m$	6,2	3,1	2,9	4,3	3,8	4,2	2,4	2,0
	M					14,0			
	$\pm m$					1,1			
Норадреналин	M	34,8	29,3	50,9	40,8	49,8	29,3	30,7	46,7
	$\pm m$	7,3	6,4	6,8	5,3	5,5	5,7	5,4	4,6
	M								$p<0,05$
	$\pm m$					42,5			
Дофамин	M	787,2	720,5	951,2	852,8	984,0	905,3	910,7	788,0
	$\pm m$	88,5	76,0	140,8	74,0	118,2	58,5	102,0	126,1
	M					940,0			
	$\pm m$					125,2			
ДОФА	M	203,3	150,6	252,2	198,5	203,0	212,2	177,2	196,1
	$\pm m$	38,0	15,2	44,6	27,8	18,4	31,0	25,0	40,6
	M					180,2			
	$\pm m$					32,2			
ВМК	M	15,0	13,0	15,5	14,5	8,5	15,5	12,0	14,0
	$\pm m$	2,0	2,5	2,0	2,0	1,5	2,0	1,5	2,5
	M					6,5			
	$\pm m$					2,5			

на в первой порции мочи и повышалась во второй порции — 4 а и в третьей — 4 б. Экскреция НА быстро увеличивалась в 1 и 3 группах, не увеличивалась во 2 группе и медленно увеличивалась в 4 а и 4 б группах.

На рис. 2 приведены результаты инсулинового теста. Коэффициент меньше 1 указывает на увеличение экскреции медиатора на фоне введения инсулина. Как следует из рисунка, такой характер ответа наблюдается у здоровых лиц и больных с легким течением бронхиальной астмы в период ремиссии. По мере утяжеления заболевания коэффициент экскреции возрастает, что свидетельствует о снижении ответа САС на стимуляцию инсулином не только по интенсивности, но и по длительности, так как показатели не нормализовались в течение суток. У семи больных уменьшению экскреции КА в результате проведения теста сопутствовало появление или усиление бронхоспастической реакции.

Обсуждение результатов исследований

Исследование особенностей экскреции КА, предшественников и ВМК позволило выявить ряд закономерностей. Экскреция КА возрастает пропорционально тяжести заболевания, причем экскреция НА

увеличивается быстрее, чем А. Можно предположить, что та же закономерность наблюдается и в циркуляции, т. е. соотношение медиаторов в эффекторном звене САС изменяется в пользу НА. У некоторых больных с тяжелым течением заболевания уменьшается экскреция А в период обострения, причем эта закономерность соответствует наиболее тяжелой клинической картине. Поскольку экскреция НА и предшественников у этих больных не была сниженной, можно считать, что изменения в экскреции А развиваются не в силу истинного истощения хромаффинного аппарата, а в результате нарушения синтеза А из НА. Указывается [4], что нарушение превращения НА в А и предшественников в КА является характерным механизмом дезадаптации при длительных и стрессовых воздействиях и связано с нарушением ферментных систем, ка-

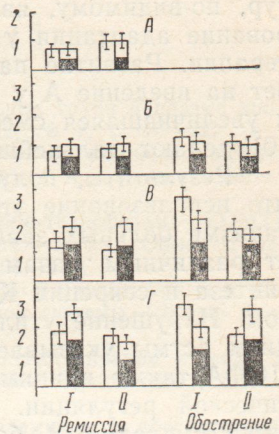


Рис. 2. Результаты инсулинового теста у больных бронхиальной астмой и здоровых людей.

По вертикали — коэффициент экскреции катехоламинов на фоне введения инсулина (8 ч утра). А — здоровые люди, Б — легкое течение астмы, В — средней тяжести, Г — тяжелое течение астмы. По горизонтали — время сбора мочи: I — с 8 до 20 ч, II — с 20 до 8 ч. Белые столбики — адреналин, черно-белые — норадреналин.

тализирующих отдельные этапы синтеза КА. Возможно, что лимитирующим фактором, ограничивающим активность ферментов, является развитие эндогенной глюкокортикоидной недостаточности, так как известно, что глюкокортикоиды потенцируют действие ферментов синтеза КА.

Нами выявлены также отчетливые фазные изменения в экскреции основного метаболита КА — ВМК: повышение на ранних этапах заболевания и снижение у больных с тяжелым течением. Сведения, имеющиеся на этот счет в литературе, противоречивы. Одни авторы [11] не выявили достоверных изменений в экскреции ВМК у больных астмой, другие [9] — получили результаты, аналогичные нашим данным. Изменения ВМК, по-видимому, отражают сдвиги в метаболизме КА при бронхиальной астме, так как соотношение между экскрецией ВМК и КА изменяется уже на ранних этапах заболевания. ВМК — конечный продукт двух метаболических путей инактивации КА — через катехол-о-метилтрансферазу (КОМТ) и моноаминоксидазу (МАО). Соотношение активности этих систем изменяется в условиях стресса [3]. Поэтому изменение экскреции ВМК отражает не только количественные, но и качественные сдвиги в метаболизме КА. Одним из результатов этого процесса может явиться накопление промежуточных продуктов метаболизма КА, обладающих низкой каталитической активностью, но способных конкурировать с КА за рецепторы эффекторных клеток.

Представляет интерес обсуждение вопроса, насколько оправдана стимуляция САС на различных этапах заболевания. Увеличение КА в циркуляции происходит на фоне измененной адренергической чувствительности гладкомышечного аппарата бронхов, которая определяется соотношением цАМФ/цГМФ в клетках. Показано, что компенсаторно-приспособительные механизмы в ответ на острую и хроническую гипоксию имеют различный характер [2]. В первом случае оптимальными являются адренергические механизмы, реализующиеся

через систему ЦАМФ, во втором — холинергические, реализующиеся через систему ЦГМФ. Поэтому длительное использование симпатомиметиков на фоне хронической стрессовой ситуации, поддерживающей обострение бронхиальной астмы (аллергическое, инфекционное воспаление и другие факторы), не дает сформироваться адаптационным механизмам и имеет дестабилизирующий характер. Таким образом, длительная фармакологическая стимуляция адренергических структур, по-видимому, является важным фактором, нарушающим формирование адаптации у больных астмой и вызывает резистентность к терапии. Развитие парадоксальной бронхоспастической реакции в ответ на введение А у больных, злоупотребляющих симпатомиметиками, и увеличившаяся смертность от некупирующегося бронхоспазма [7, 10] делают дальнейшее изучение этой проблемы весьма актуальным.

Результаты, полученные в тесте с *L*-ДОФА, позволяют считать, что использование этого препарата для активации синтеза КА в организме больных зависит от особенностей заболевания и соответствует различным фазам хронического стресса: первой — компенсации синтеза и секреции КА и второй — преобладания секреции над синтезом. Нарушение утилизации *L*-ДОФА у больных с тяжелым течением астмы указывает на угнетение ферментных систем синтеза. ДОФА также принимает участие в центральных механизмах адренергической регуляции. На основании определения соматотропного гормона в плазме у больных астмой после введения *L*-ДОФА было установлено повышение порога чувствительности гипоталамуса к действию препарата [8]. Поскольку такая закономерность наблюдается в период устойчивой клинической ремиссии, то это доказывает, что в генезе бронхиальной астмы имеют значение особенности самих адаптирующих систем, которые являются не только следствием развивающегося заболевания, но и одной из причин, усугубляющих его развитие.

Правильная оценка компенсаторных возможностей САС у больных астмой имеет важное практическое значение для назначения адекватной стероидной терапии, прогнозирования поведения больного в стрессовой ситуации и стойкости достигнутой ремиссии. Результаты инсулинового теста, примененного нами для этой цели, показывают, что клинические критерии наступившей ремиссии часто не соответствуют достаточным адаптационным возможностям САС. Применение лекарственных препаратов, направленных на ликвидацию бронхоспазма, позволяет купировать приступ без устранения факторов, вызвавших обострение заболевания (аллергическое, инфекционное воспаление), сохраняет тем самым состояние хронического стресса и не дает развиваться адаптационным механизмам. Использование инсулинового теста в клинике позволяет судить об адаптационных возможностях САС.

S. A. Kotova, S. I. Yalkut

INVESTIGATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM WITH BRONCHIAL ASTHMA

Summary

Excretion of catecholamines and their precursors with urine increases in proportion to the bronchial asthma gravity; when the disease is serious, two types of adrenaline excretion are observed: an increased and a decreased one. Excretion of vanillicmandelic acid, a major metabolite of catecholamines, increases at early stages of the disease and decreases in the grave course. When determining catecholamines against a background of *L*-DOPA administration it is stated that the catecholamine

synthesis is broken in the course of the disease development. Insulin test revealed a decrease in the compensatory capacities of the sympathoadrenal system in asthma patients. The pathogenetic significance of the determined changes is discussed. Functional loadings are advisable for estimating the sympathoadrenal system adaptive capacities in bronchial asthma patients.

Department of Allergology, R. E. Kavetsky Institute for
Oncology Problems, Academy of Sciences,
Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Катаев К. В. Содержание катехоламинов и сульфгидрильных групп в плазме крови больных бронхиальной астмой.—Сов. медицина, 1972, № 7, с. 18—22.
2. Кожемякин Л. А., Коростовцев Д. С. Динамика соотношения клеточных медиаторов адрен- и холинэргических структур (цАМФ-цГМФ) в механизмах адаптации к гипоксии.—ДАН СССР, 1977, 237, с. 1519—1521.
3. Кулинский В. А. Использование определения катехоламин-о-трансферазы (КОМТ) для оценки состояния обмена катехоламинов у человека.—В кн.: Обмен и регуляторные эффекты катехоламинов. Красноярск, 1977, с. 107—111.
4. Матлина Э. Ш. Регуляция биосинтеза катехоламинов при физиологических и патологических состояниях, связанных с нарушением нервной системы.—Журн. Всесоюз. хим. общества, 1976, 21, № 2, с. 157—165.
5. Чучалин А. Г. Исследование катехоламинов и их предшественников в моче у больных астматическим состоянием и бронхиальной астмой в период обострения.—В кн.: Простагландины. М., 1978, с. 252—255.
6. Шуфлат А. Н., Монастырская М. Г. Экскреция катехоламинов и кортикостероидов с мочой при бронхиальной астме.—В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. М., 1971, с. 311—317.
7. Hetzel M. R., Clark T. J. H., Branthwaite M. A. Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital.—British Med. J., 1977, N 1, p. 808—811.
8. Szczeklik A., Sieradzki V., Serwonska M., Podolec Z. Impaired responses of growth hormone and blood eosinophils to L-DOPA in atopy.—Acta allergol., 1977, 32, p. 382—394.
9. Sher N. Vanillyl mandelic acid excretion in bronchial asthma.—J. Allergy Clin. Immun., 1978, 61, N 3, p. 147—148.
10. Svedmyr N. Adrenergic Stimulants and Asthma Mortality.—Asthma—Evaluation of Drug Therapy. Copenhagen, 1977, p. 85—91.
11. Vaccavezza J. R., Ruiz D. C. Investigation of the catecholamines in symptomatic asthma patients.—Allergy, 1973, 31, p. 178—181.

Отдел аллергологии Института
проблем онкологии АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
1.X 1979 г.