

Б.Я.Зонис, В.В.Карпов, М.Г.Лукашевич

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ β -АДРЕНОАГОНИСТАМИ

Ростовский государственный медицинский университет

FUNCTIONAL STATE OF β_2 -ADRENORECEPTORS IN LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH AN OBSTRUCTIVE
BRONCHITIS AND THE β_2 -ADRENOAGONIST THERAPY EFFICACY

B.Ya.Zonis, V.V.Karpov, M.G.Lukashevich

Summary

The state of lymphocytes' β -adrenoreceptors was examined for 26 healthy children during their first three years of life and for 143 infants with the obstructive bronchitis. The study concerned the activity of adrenodependant intracellular biochemical processes. Certain decrease of lymphocytes' glycogenolysis activity obviously correlating with the disease severity and duration was revealed. The restoration of β_2 -adrenoreceptors activity in lymphocytes during the treatment with the β_2 -adrenoagonists was marked. The data makes it possible to consider that β_2 -adrenoreceptors desensitization is typical for infants with an obstructive bronchitis. The diagnostic test complex is proposed for making a decision on the type of a medicamental therapy for the children with obstructive bronchitis.

Резюме

Было изучено состояние β_2 -адренорецепторов лимфоцитов у 26 пациентов в первом трехлетнем периоде жизни и у 143 детей с обструктивным бронхитом в отношении внутриклеточных биохимических адренозависимых процессов. Было показано определенное снижение активности гликогенолиза лимфоцитов, коррелирующее с тяжестью и длительностью течения болезни. В течение лечения этих больных β_2 -адреноагонистами восстановление адренорецепторной активности было показано. Полученные данные дали возможность установить десенсибилизацию β_2 -адренорецепторов у детей с обструктивным бронхитом. Предполагаемый комплекс диагностических тестов может быть использован в терапии у детей с обструктивным бронхитом.

Обструктивный бронхит встречается примерно в 23—31% случаев при острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), являющейся ведущей у детей раннего возраста [7].

Принято выделять две формы бронхиальной обструкции при ОРВИ: отечную и спастическую. При проведении фармакологического тестирования кортикостероидами показано, что в 56% случаев имеет место спастическая форма обструктивного бронхита [5]. Исследованиями последних лет выявлено, что в основе бронхоспазма существенную роль играет функциональное состояние β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов [8,9]. В этой связи представляет интерес изучение активности адренорецепторного аппарата и соответственно обоснованности применения β_2 -адреномиметиков в терапии обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

У взрослых лиц и детей старшего возраста чувствительность адренорецепторного аппарата может быть оценена с помощью фармакологических ингаляционных проб с адреноагонистами и адреноблокаторами

[3,9]. У детей раннего возраста это затруднено из-за сложности определения функции внешнего дыхания. Однако после обнаружения в мембране лимфоцитов преимущественно β_2 -адренорецепторов [11,12] стало возможным изучение адренореактивности *in vitro*, в том числе и при обструктивном бронхите. В то же время единой точки зрения на плотность и функциональное состояние адренорецепторов нет. В связи с этим противоречивы и взгляды на применение β_2 -симпатомиметиков. Одни авторы считают, что низкая плотность β_2 -адренорецепторов у детей в возрасте до 2 лет делает необоснованным лечение их препаратами с β_2 -адреномиметическим действием [11]. Другие [4] показали высокую эффективность β_2 -адреноагонистов, в частности салбутамола, у детей первых лет жизни.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 143 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3,5 года, болевших обструктивным бронхитом, и 26 практически здоровых детей первых трех лет жизни, ни разу не болевших обструктивным бронхитом, составивших контрольную группу. Вирусная этиология за-

болевание подтверждалась проводимыми параллельно исследованиями [2], выявившими в 38,8% случаев респираторно-синцитиальный вирус, в 12,9% — вирус парагриппа, а также аденовирус (в 9,7%), вирус гриппа (6,4%), вирус Коксаки В (3,2%) и смешанную вирусную инфекцию (17,3%). У 92 детей в анамнезе не было указаний на предшествующую обструкцию дыхательных путей, и они были расценены как первые заболевшие обструктивным бронхитом. Из них легкая форма заболевания отмечалась у 44 человек (30,7% — 1-я группа), среднетяжелая форма у 26 человек (18,2% — 2-я группа), тяжелая у 22 человек (15,4% — 3-я группа). Тяжесть состояния оценивалась в баллах по шкале, предложенной Талем с соавт. [13]. Несмотря на то, что в существующей в настоящее время классификации неспецифических бронхолегочных заболеваний не выделяется рецидивирующее течение обструктивного бронхита, этот термин все чаще встречается в литературе последних лет [1,4]. Поэтому мы сочли возможным выделить группу детей, имевших в анамнезе три и более эпизода обструктивного бронхита, развивавшихся всегда на фоне ОРВИ и не сопровождавшихся приступом удушья. С целью исключения из этой группы детей с атопической бронхиальной астмой мы пользовались критериями Ю.Л.Мизерницкого [6]. В эту группу вошел 51 ребенок в возрасте от 7 месяцев до 3,5 года, из них 28 человек имели легкую форму последнего эпизода рецидивирующего обструктивного бронхита (4-я группа), а 23 ребенка — тяжелую форму заболевания (5-я группа). Мальчиков было 96, девочек 47. Детей в возрасте до 1 года было 48 (33,6%).

Состояние аднерорецепторного аппарата лимфоцитов оценивали по оригинальной методике (пат. № 1686373). Лимфоциты выделяли на фиколл-верографинном градиенте плотности ($d=1,077$) по методу *Boyum* [10]. Взвесь лимфоцитов в изотоническом растворе хлорида натрия содержала не менее 10^6 клеток в 1 мл и состояла на 96—98% из лимфоцитов. Счет клеток крови проводился на электронном счетчике "Picoscale" (фирма "Medicor", ВНР). Для оценки состояния β_2 -аднерорецепторов использовались методы определения функциональной активности лимфоцитов (агрегация) и выраженности аднерозависимых внутриклеточных биохимических процессов после воздействия аднероагониста (алупент) на гомогенную популяцию лимфоцитов. Таким β_2 -аднерозависимым процессом является гликогенолиз, об активности которого судили по снижению содержания основного субстрата — гликогена, изменению активности ферментов, участвующих в обмене гликогена, — общей гликогенолитической активности и накоплению продуктов, образующихся в ходе гликогенолиза, — редуцирующих соединений. Весь полученный цифровой материал был обработан статистически с использованием критерия Стьюдента.

Анализ клинического материала показал, что большинство детей — 94 (65,7%) человека — родились у молодых родителей от 1—2 беременности. Несмотря на это, осложненное течение беременности наблюда-

лось у 88 (61,5%) матерей. Наиболее частой патологией были токсикозы первой (30,1%) и второй (25,9%) половин беременности, явления угрожающего выкидыша (19,6%) и вирусные инфекции, в основном в первом триместре беременности (17,5%). В 39,9% случаев имела место сочетанная патология беременности. Анализ акушерского анамнеза детей из различных групп выявил значительное увеличение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности по мере нарастания тяжести и длительности течения заболевания. Так, если в 1-й группе частота встречаемости этой патологии была 0,068, то в группе детей с тяжелой формой обструктивного бронхита — 0,227, а в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом — 0,478. Сочетание двух и более неблагоприятных факторов, действующих антенатально, также встречалось чаще у детей с тяжелой формой (0,410) и рецидивирующим течением заболевания (частота 0,783) по сравнению с детьми с легкой формой обструктивного бронхита (частота 0,273). Неблагополучное течение родов отмечалось у 86 (60,1%) детей, чаще у детей с рецидивирующим течением заболевания (частота 0,696). У детей с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита частота преждевременных родов (0,261) была самой высокой из всех анализируемых групп.

У 47 детей при рождении масса тела была менее 2800 г, что было расценено нами как проявление внутриутробной гипотрофии. Больше половины детей (65,7%) находились на искусственном вскармливании, причем 70 (49%) детей были лишены материнского молока в первые три месяца жизни.

Значительной у детей из анализируемых групп была и отягощенность аллергологического анамнеза. Манифестные формы экссудативно-катарального диатеза определялись у 64 (44,8%) детей, причем частота их была наибольшей у детей с тяжелой формой обструктивного бронхита, как заболевших впервые (0,727), так и с рецидивирующим течением заболевания (0,608). Отягощенность семейного аллергологического анамнеза отмечалась у 27,3% детей, будучи максимальной у детей с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (частота 0,523). Из других фоновых заболеваний у 57 (39,9%) детей были проявления лимфатико-гипопластического диатеза, у 40 (28%) — признаки перинатального поражения центральной нервной системы, у 29 (20,3%) человек — железодефицитная анемия.

Проведенные исследования показали, что инкубация лимфоцитов здоровых детей с β_2 -аднероагонистом приводила к существенному снижению (с $241,4 \pm 11,6 \times 10^7$ мкг до $166,3 \pm 10,1 \times 10^7$ мкг) концентрации гликогена в клетках крови. Это было обусловлено активацией внутриклеточного гликогенолиза, о чем свидетельствовало значительное повышение общей гликогенолитической активности (с $0,019 \pm 0,001 \times 10^7$ мкМ/мин до $0,052 \pm 0,004 \times 10^7$ мкМ/мин) и возрастание содержания редуцирующих соединений (с $0,27 \pm 0,01$ до $0,67 \pm 0,03 \times 10^7$ мкМ). Индуцированная алупентом агрегация лимфоцитов составила $22,7 \pm 0,74\%$. Получен-

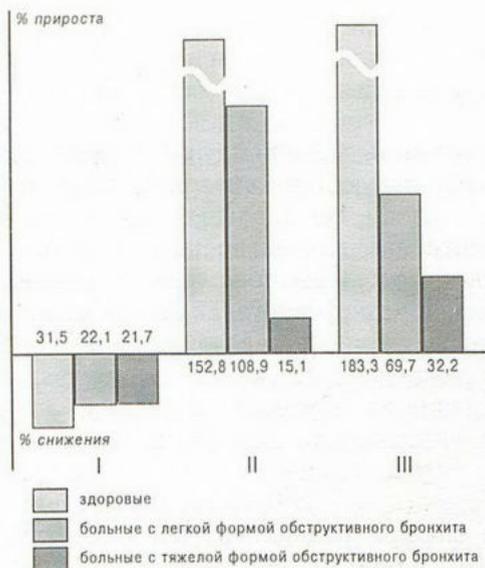


Рис. 1. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах здоровых детей, больных легкой и тяжелой формами обструктивного бронхита (первый эпизод). I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликолитическая активность.

ные результаты были расценены как физиологическая реакция β -адренорецепторного аппарата на воздействие специфическим агонистом.

У детей с обструктивным бронхитом в ответ на стимуляцию алулентом отмечалась аналогичная реакция внутриклеточных процессов, однако степень выраженности изменений адренозависимого гликогенолиза была значительно меньшей. По мере нарастания тяжести заболевания отмечалось и более существенное ослабление внутриклеточных ответов (рис. 1). Так, у больных 1-й группы снижение концентрации гликогена в лимфоцитах было на 30% меньшим, а возрастание общей гликолитической активности уменьшилось в три раза по сравнению с нормой. Индуцированная агрегация лимфоцитов у этих больных также существенно уменьшалась ($19,7 \pm 1,05\%$).

У больных 2-й группы изменения адренозависимого гликогенолиза были аналогичными таковым у детей с легкой формой обструктивного бронхита. Хотя абсолютные цифры прироста общей гликолитической активности и уровня редуцирующих соединений были ниже, чем в 1-й группе, тем не менее различия не были статистически достоверными ($p > 0,1$).

У больных с тяжелой формой обструктивного бронхита эти изменения были еще менее выражены. Исходный уровень гликогена и процент его снижения под действием алулента практически не отличались от таковых при среднетяжелой форме заболевания, за исключением 4 больных, у которых отмечалась парадоксальная реакция на воздействие алулента — возрастание уровня гликогена на $20,58 \pm 1,8\%$. Подобные изменения описывались ранее [7], авторы объясняют их повышением реактивности α -адренорецепторов на фоне резко сниженной чувствительности β -адренорецепторного звена. Исходный уровень редуцирующих соединений был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, но существенно не отличался

от такового во 2-й группе. Однако под действием алулента уровень редуцирующих соединений существенно не изменился — прирост составил только 10% от должного. Аналогичные изменения отмечались и при анализе общей гликолитической активности — ее прирост под действием алулента составил 17% от должного и был достоверно ниже такового у детей со среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,005$). Подавление динамики внутриклеточных биохимических процессов, связанное со снижением чувствительности β -адренорецепторного аппарата, подтверждалось и на клеточном уровне — по снижению агонистиндуцированной агрегации лимфоцитов, которая в 3-й группе составила всего $17,1 \pm 1,9\%$.

При обследовании детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечалось еще большее углубление выявленных тенденций к изменению адренозависимых процессов в лимфоцитах. Так, снижение уровня гликогена под действием адреноагониста было достоверно меньшим, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и у детей с такой же степенью тяжести, заболевших впервые ($p < 0,01$). Нарастание редуцирующих соединений также было существенно сниженным. Это было связано с дальнейшим снижением прироста общей гликолитической активности, который был в 6 раз меньшим, чем у здоровых детей, и в 2 раза меньшим по сравнению с детьми 1-й группы. Дальнейшее снижение активности β -адренорецепторов, выявленное нами на уровне внутриклеточного метаболизма, подтверждалось и при исследовании агрегационной способности лимфоцитов, которая у больных этой группы составила $16,1 \pm 0,95$, что было достоверно ниже таковой у здоровых детей ($p < 0,001$) и детей из 1-й группы ($p < 0,05$).

У больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (5-я группа) отмечалось еще большее углубление выявляемой тенденции к измене-

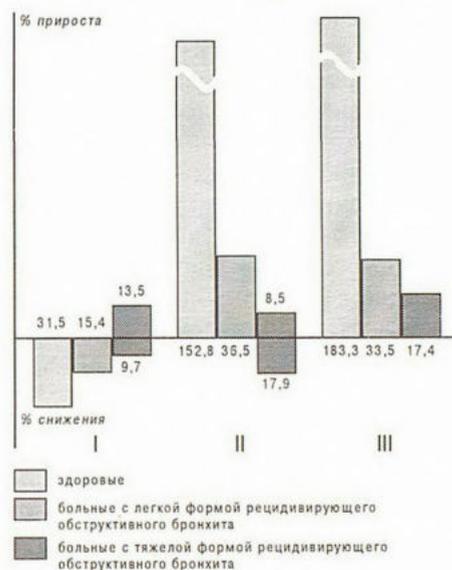


Рис. 2. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах здоровых детей, больных легкой и тяжелой формами рецидивирующего обструктивного бронхита (первый эпизод). I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликолитическая активность.

нию адренозависимых процессов в лимфоцитах. Инкубация лимфоцитов с алуpentом выявила резкое нарушение чувствительности β_2 -адренорецепторов, проявившееся в подавлении адренозависимого гликогенолиза у 74% больных и развитием парадоксальной реакции у 26% (рис.2). Общая гликогенолитическая активность практически не менялась после воздействия алуpentом: ее прирост был наиболее низким из всех полученных показателей. В связи с этим стимуляция β -адренорецепторов практически не привела к изменению уровня гликогена в лимфоцитах и соответственно к приросту редуцирующих соединений. У данной группы больных все эти показатели были самыми низкими. У 6 детей была выявлена парадоксальная реакция (прирост гликогена на $13,5 \pm 2,1\%$ и снижение сахаров на $17,9 \pm 1,7\%$). Как мы указывали выше, такая реакция на адреноагонист описана ранее [7] у взрослых больных с тяжелой формой бронхиальной астмы и у некоторых пациентов в группе больных с предастмой. Резкое нарушение чувствительности β -адренорецепторов в этой группе больных подтверждалось и снижением функциональной активности клеток — агонистиндуцируемой агрегации лимфоцитов, которая у детей анализируемой группы была минимальной и составила $12,35 \pm 1,1\%$.

Полученные данные позволяют считать, что у детей с обструктивным бронхитом происходит отчетливая десенситизация β -адренорецепторов. Причем степень десенситизации четко коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания.

Снижение чувствительности β -адренорецепторного аппарата у детей с обструктивным бронхитом расценивалось нами как показание к назначению им селективных β_2 -адреноагонистов. В связи с этим нами была предложена следующая схема лечения больных в зависимости от тяжести обструктивного бронхита. Больные с легкой формой заболевания получали кленбутерол в суточной дозе 0,0012 мг/кг с момента поступления в качестве единственного спазмолитического препарата. У больных с тяжелой формой обструктивного бронхита терапия также начиналась с применения кленбутерола, однако при сохранении выраженной тяжести состояния в течение 2—3 часов назначались кортикостероиды (в дозе 1—3 мг/кг в пересчете на преднизолон) и метилксантины (эуфиллин) в дозе до 15—20 мг/кг в сутки. У детей с рецидивирующим течением заболевания изолированное или сочетанное применение кленбутерола зависело от выраженности клинических проявлений. Нами было пролечено 40 больных обструктивным бронхитом (по 10 человек в каждой группе).

Для сравнения была исследована контрольная группа (40 детей) с обструктивным бронхитом, получавшая в качестве основного бронхолитического препарата эуфиллин. Детям с легкой формой заболевания он назначался внутрь в виде раствора или порошка в сочетании с отхаркивающей терапией. Больным с тяжелой формой обструктивного бронхита эуфиллин назначался внутривенно струйно или капельно в среднеразовой дозе 5—7 мг/кг, но не более 20 мг/кг в

сутки в сочетании с кортикостероидами, которые, хотя бы однократно, получили все дети из этой группы в среднеразовой дозе 3—5 мг/кг, введенной парентерально.

Эффективность той или другой схемы терапии оценивалась по следующим критериям: длительность сохранения одышки, физикальных изменений в легких и, соответственно, длительность пребывания в стационаре. Кроме того, у всех больных оценивалось состояние β -адренорецепторного аппарата лимфоцитов в момент поступления (до введения лекарственных веществ) и накануне выписки из стационара.

Применение кленбутерола позволило значительно сократить длительность сохранения одышки, особенно у детей с тяжелой формой первого эпизода обструктивного бронхита (с $7,3 \pm 0,44$ до $5,2 \pm 0,31$ дня, $p < 0,002$) и легкой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (с $3,6 \pm 0,12$ дня до $2,5 \pm 0,10$, $p < 0,001$), а также время сохранения физикальных изменений в легких, особенно у детей с рецидивирующим течением заболевания. Так, у больных с легкой формой рецидивирующего обструктивного бронхита аускультативная картина в легких нормализовалась к $6,75 \pm 0,49$ дня на фоне стандартной терапии и к $5,5 \pm 0,31$ дня на фоне терапии кленбутеролом ($p < 0,05$). У больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита эти цифры составили соответственно $8,67 \pm 0,47$ и $7,3 \pm 0,34$ дня ($p < 0,05$). Меньшей была и длительность пребывания в стационаре. На фоне терапии кленбутеролом койко-день сократился с $10,9 \pm 0,73$ до $8,7 \pm 0,59$ ($p < 0,05$).

К моменту выписки из стационара чувствительность β -адренорецепторов частично восстанавливалась как на фоне терапии эуфиллином, так и у больных, получавших кленбутерол, однако в этом случае восстановление чувствительности адренорецепторов было более выраженным (рис.3). Так, при

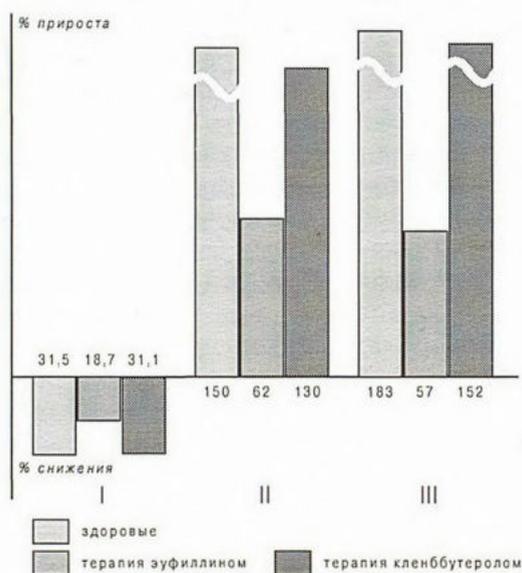


Рис.3. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах больных рецидивирующим ОБ на фоне терапии эуфиллином, кленбутеролом, в сравнении со здоровыми детьми. I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликогенолитическая активность.

рост общей гликогенолитической активности у больных с тяжелой формой обструктивного бронхита, заболевших впервые и получавших эуфиллин, составил $65,3 \pm 7,8\%$, а у больных, получавших кленбутерол — $137,4 \pm 12,8\%$ ($p < 0,001$). Еще более заметные результаты были получены при анализе чувствительности адренорецепторного аппарата у больных с рецидивирующим течением заболевания. Так, прирост общей гликогенолитической активности у больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита на фоне терапии эуфилином составил $78,3 \pm 6,7\%$, что было на $366,6\%$ выше исходных показателей. У больных, получавших кленбутерол, после проводимой терапии прирост общей гликогенолитической активности составил $124,5 \pm 12,8\%$, что было на $668,5\%$ выше исходных показателей. Соответственно менялось и снижение концентрации гликогена и возрастание содержания редуцирующих соединений в лимфоцитах под влиянием алулпента.

Выводы

1. Снижение чувствительности β -адренорецепторов играет существенную роль в механизмах развития обструктивного бронхита у детей первых лет жизни.
2. Подавление активности β_2 -адренорецепторов лимфоцитов у детей с обструктивным бронхитом коррелировало с тяжестью и склонностью к рецидивированию заболевания.
3. Терапия β_2 -адреноагонистами детей с обструктивным бронхитом является обоснованной и достаточно эффективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. О некоторых дискуссионных аспектах бронхо-обструктивных состояний у детей // Педиатрия.— 1992.— № 4—6.— С.71—73.
2. Болгаранов Н.К. Клинико-иммунологические особенности осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей: Дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-н/Д., 1992.
3. Зонис Б.Я. Роль адренорецепторного аппарата в механизмах бронхоспазма и методы диагностики типов адренергического дисбаланса у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.43—46.
4. Кролик Е.Б. Функциональное состояние респираторной системы при обструктивных формах бронхита у детей в остром и отдаленном периодах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
5. Ломосков В.А. Клинико-функциональная характеристика обструктивных бронхитов у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Иваново, 1982.
6. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита и атопической бронхиальной астмы у детей раннего возраста: Метод. рекомендации.— М., 1990.
7. Таточенко В.К. Эпидемиология и этиология острых респираторных заболеваний // Педиатрия.— 1987.— № 5.— С.62—66.
8. Физиологические и патологические механизмы проходимости бронхов / Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.Р. и др.— Л.: Наука, 1984.
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
10. Woyum A. Isolation of leucocytes from human blood further observations // Scand. J. Clin. Lab. In*est.— 1968.— Suppl.97.— P.31—50.
11. Galal O. Lymphozytare Beta-2-Adrenozeptor — Dichte und Funktion bei Kindern // Monatschr. Kinderheilk.— 1989.— Bd 134, № 4.— S.213—214.
12. Haen E. The peripheral lymphocyte as clinical model for receptor disturbances: Asthmatic diseases // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1987.— Vol.23, № 5.— P.539—541.
13. Tal A., Baviiski Ch., Yonai D., Bearman J.E., Gorodischer R., Moses S. Dexamethasone and salbutamol in treatment of acute wheezing in infants // Pediatrics.— 1983.— Vol.71.— P.13—18.

Поступила 25.12.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-085.814.1

*Г.Б.Федосеев, Р.А.Александрова, Т.М.Синицина, В.Н.Минеев, В.А.Гончарова,
В.Л.Бондаренко, Н.А.Загустина*

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ АКУПUNKТУРЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова,
Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, НПО "Гранит"

ACUPUNCTURE EFFECT MECHANISM FOR TREATING BRONCHIAL ASTHMA

G.B.Fedoseev, R.A.Alexandrova, T.M.Sinitsina, V.N.Mineev, V.A.Goncharova, V.L.Bondarenko, N.A.Zagustina

Summary

The acupuncture effect mechanisms (efficacy of a single procedure and a treatment course) have been thoroughly studied with due account of neurophysical, biochemical and energetic aspects. The study was based on an integral estimation assessment of patients' conditions (contemporary European and classic Chinese