

В. И. Трофимов

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — з. д. н. РФ проф. Г. Б. Федосеев) I Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль повышенной реактивности бронхов в патогенезе бронхиальной астмы. В большом количестве работ показано значение воспаления в развитии гиперреактивности бронхов [2, 8, 9]. Однако до настоящего времени недостаточно изучена роль такой мощной регулирующей системы как глюкокортикоидные гормоны в формировании гиперреактивности бронхов. В своей работе мы попытались изучить взаимоотношения между нарушениями глюкокортикоидного гомеостаза и измененными чувствительностью и реактивностью бронхов.

Было обследовано 56 больных бронхиальной астмой, 70 больных с предастмой, 22 здоровых кровных родственника больных бронхиальной астмой и 20 здоровых лиц. Больные бронхиальной астмой и с предастмой обследовались в фазе затихающего обострения или ремиссии заболевания. Исследование функции внешнего дыхания проводилось в межклинической лаборатории физиологии дыхания I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова. Для выявления измененных чувствительности и реактивности бронхов у обследованных лиц был использован фармакологический бронхопровокационный тест с ингаляцией ацетилхолина (АЦХ-тест). Для его проведения применялся полупроводниковый ультразвуковой ингалятор UZI-50 (ГДР), обеспечивающий образование высокодисперсного аэрозоля с диаметром частиц до 6 мкм. Перед проведением АЦХ-теста у всех обследованных проверяли исходное состояние бронхиальной проходимости по показателям бронхиального сопротивления (R_{aw}), удельной проводимости бронхов (SG_{aw}), а также объемной скорости потока выдоха на различных уровнях форсированной жизненной емкости легких: VE_{max} , VE_{50} , VE_{75} . Для исключения влияния механического раздражения слизистой дыхательных путей частицами распыляемой жидкости испытуемым предлагалась ингаляция плацебо (5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия). Поскольку ни у одного из обследованных ухудшения бронхиальной проходимости (снижения SG_{aw} более чем на 25 %) не отмечалось, то каждый из них получал ингаляцию 5 мл физиологического раствора, в котором содержалось 100 мкг АЦХ. Если эта доза не вызывала снижения SG_{aw} на 25 % от исход-

ной величины, обследуемому лицу предлагались дальнейшие ингаляции раствора АЦХ в возрастающих концентрациях (200, 500, 1000, 2000, 5000, 10 000 мкг) до достижения пороговой дозы, после чего пациентам предлагалось сделать одну или две ингаляции последующих доз раствора АЦХ, превышающих пороговую. По результатам полученных изменений показателей проходимости бронхов строили кривые доза — ответ. Как было показано в работах, проведенных ранее в межклинической лаборатории физиологии дыхания I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, для оценки чувствительности можно использовать определение пороговой дозы АЦХ, которая вызывала снижение SG_{aw} на 25 % и более от исходной величины ($ПД_{25}$). Параметром, характеризующим реактивность бронхов, считался удельный угол α (в градусах), который рассчитывался по кривой доза — ответ [3].

Об изменениях глюкокортикоидного гомеостаза судили по определению уровня суммарных 11-ОКС в плазме капиллярной крови микрометодом с использованием флюорометрии по De Moog [7].

АЦХ-тест оказался положительным у большинства здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,68), больных предастмой (0,73) и у всех лиц, страдающих бронхиальной астмой. У 1/4 больных с предастмой (0,27) и у 1/3 кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,32) тест был сомнительным или отрицательным.

Наибольшей чувствительностью бронхов к АЦХ, измеренной по $ПД_{25}$, обладали больные бронхиальной астмой, у которых средняя $ПД_{25}$ ($506,8 \pm 106,1$ мкг) была достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у больных с предастмой ($2137,8 \pm 286,7$ мкг) или кровных родственников больных бронхиальной астмой ($2901,5 \pm 729,3$ мкг). Достоверной разницы между $ПД_{25}$ у больных с atopической и неатопической предастмой, так же как atopической и неатопической бронхиальной астмой не было.

Реактивность бронхов, измеренная по углу α оказалась различной у обследованных групп лиц. Самый высокий угол α обнаружен у больных бронхиальной астмой ($9,6 \pm 0,9^\circ$), у больных с предастмой он был в среднем в 2,2 раза ($4,3 \pm 0,8^\circ$), а у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой в 5,6 раза ($1,7 \pm 0,8^\circ$)

Таблица 1

Динамика содержания суммарных 11-ОКС в плазме крови до и после АЦХ-теста у обследованных лиц ($M \pm m$)

Обследованные группы	Число обследованных	11-ОКС до теста, нмоль/л	11-ОКС после теста, нмоль/л
К	15	458,0 $\pm$ 41,4	518,7 $\pm$ 27,6
Р	17	474,5 $\pm$ 35,9	507,6 $\pm$ 33,1
ПА	70	513,2 $\pm$ 55,2	557,3 $\pm$ 80,0
БА	47	471,8 $\pm$ 22,0	375,2 $\pm$ 24,8

Примечание. Здесь и в табл. 2 К — здоровые лица (контроль), Р — родственники больных бронхиальной астмой, ПА — больные с предастмой, БА — больные бронхиальной астмой

ниже. У здоровых лиц контрольной группы гиперреактивность бронхов к АЦХ не выявлялась.

Выраженная гиперреактивность бронхов (угол α больше 1°) была характерна для больных бронхиальной астмой (встречалась с частотой 0,87). Значительно реже выраженная гиперреактивность бронхов обнаруживалась у больных с предастмой (0,39) и кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,23), у которых довольно часто встречались сомнительная и отрицательная реакции на ингаляции АЦХ (соответственно 0,27 и 0,32).

Обнаружена положительная корреляционная связь между повышенной чувствительностью и повышенной реактивностью бронхов к АЦХ у больных с предастмой ($r=0,44$, $p<0,05$) и бронхиальной астмой ($r=0,58$, $p<0,05$). У кровных родственников больных бронхиальной астмой эта связь была недостоверной ($r=0,23$, $p<0,05$).

Более высокие чувствительность и реактивность бронхов были выявлены у больных с атопическим клинко-патогенетическим вариантом предастмы и бронхиальной астмы, хотя достоверной ($p<0,05$) эта разница была только у последних.

Содержание суммарных глюкокортикоидов в плазме крови при проведении АЦХ-теста имело различную динамику у обследованных групп лиц (табл. 1).

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, наблюдалась тенденция к повышению уровня глюкокортикоидов после АЦХ-теста у здоровых лиц контрольной группы, родственников больных бронхиальной астмой и у больных с предастмой ($p>0,05$), в то время как у больных бронхиальной астмой содержание 11-ОКС в плазме крови после пробы с АЦХ достоверно ($p<0,01$) снижалось.

При изучении зависимости изменений глюкокортикоидной функции надпочечников в период проведения АЦХ-теста от клинко-патогенетических вариантов предастмы и бронхиальной астмы установлено, что исходный уровень 11-ОКС в плазме крови у больных с неатопической предастмой был достоверно ($p<0,01$) ниже, чем у больных с атопической предастмой (табл. 2).

У больных с атопической бронхиальной астмой исходное содержание суммарных кортикостероидов существенно не отличалось от их количества у больных с инфекционно-зависимой формой заболевания ($p>0,05$).

В группе больных с атопической предастмой уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме крови после АЦХ-теста оставался достоверно ($p<0,01$) более высоким, чем у лиц с неатопической предастмой.

У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой содержание глюкокортикоидов в плазме крови после пробы с АЦХ снизилось в большей степени, чем у больных атопической бронхиальной астмой, и было в среднем достоверно ниже ($p<0,05$).

Таким образом, можно констатировать, что у больных с предастмой и бронхиальной астмой с различными клинко-патогенетическими вариантами болезни имела место неоднородная реакция коры надпочечников на АЦХ-тест.

Уровень суммарных глюкокортикоидов в плазме крови после АЦХ-теста имел тенденцию к повышению у здоровых лиц контрольной группы, здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой и больных с предастмой (на 13,3 %, 7 % и 9 % соответственно), а у больных бронхиальной астмой он достоверно снижался ($p<0,01$). При этом достоверные изменения содержания глюкокортикоидов в плазме крови наблюдались у больных с атопической предастмой (повышение, $p<0,05$) и инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (снижение, $p<0,001$), что объясняется, по-видимому, сохранением адаптационных возможностей коры надпочечников у первых и значительным истощением ее резервов у вторых.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что у здоровых лиц контрольной группы имела место адекватная реакция коры надпочечников на стрессовую ситуацию (АЦХ-тест) в виде повышения содержания глюкокортикоидов в плазме крови. У многих здоровых кровных род-

Таблица 2

Динамика содержания суммарных 11-ОКС в плазме крови у больных с атопической и неатопической предастмой и бронхиальной астмой до и после ацетилхолинового теста ($M \pm m$)

Группы больных	Число больных	Уровень 11-ОКС до пробы, нмоль/л	Уровень 11-ОКС после пробы, нмоль/л
ПА атопическая	44	540,8 $\pm$ 12,1	584,9 $\pm$ 14,9
ПА неатопическая	26	458,0 $\pm$ 14,3	496,6 $\pm$ 27,0
БА атопическая	27	458,0 $\pm$ 27,6	419,4 $\pm$ 30,3
БА инфекционно-зависимая	20	489,1 $\pm$ 15,0	320,0 $\pm$ 17,9

ственников больных бронхиальной астмой и у больных с предастмой эта реакция была недостаточно выраженной, а у большинства больных бронхиальной астмой реакция надпочечниковых желез на АЦХ-тест оказалась парадоксальной (снижение уровня 11-ОКС в плазме крови). Эти данные свидетельствуют о наличии скрытого напряжения, с которым функционирует кора надпочечников у больных с предастмой и, возможно, родственников больных бронхиальной астмой, и значительном угнетении ее функциональных возможностей у больных бронхиальной астмой, особенно с инфекционно-зависимым клинико-патогенетическим вариантом течения. В связи с этим можно полагать, что относительная или абсолютная глюкокортикоидная недостаточность участвует в формировании повышенных чувствительности и особенно реактивности бронхов, выявленных пробой с АЦХ.

Корреляционный анализ установил наличие довольно слабой связи между исходным уровнем 11-ОКС в плазме крови и ПД₂₅ у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=0,17$, $p>0,05$), у больных с предастмой ($r=0,23$, $p=0,05$) и больных бронхиальной астмой ($r=0,34$, $p<0,05$). По всей вероятности доля участия глюкокортикоидной недостаточности в развитии гиперчувствительности бронхов к АЦХ невелика, так как ведущую роль в ее проявлении играет, по-видимому, непосредственное действие АЦХ на М-холинорецепторы преимущественно крупных бронхов [11], а также выброс тучной клеткой предшествующих медиаторов (гистамина, ЭХФА, МХА и др.) [8].

Средней силы отрицательная корреляционная связь была обнаружена между исходным уровнем 11-ОКС в плазме крови и углом α у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=-0,68$, $p<0,01$), больных с предастмой ($r=-0,69$, $p<0,01$) и бронхиальной астмой ($r=-0,44$, $p<0,01$). Выявленные связи сохранялись на прежнем уровне при сопоставлении содержания глюкокортикоидов в плазме крови после АЦХ-теста с углом α как у кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=-0,66$, $p<0,01$), так и у больных с предастмой ($r=-0,69$, $p<0,01$), а у больных бронхиальной астмой сила связи даже возрастала ($r=-0,62$, $p<0,01$).

Из полученных результатов следует, что недостаточность глюкокортикоидных гормонов играет существенную роль в развитии гиперреактивности бронхов, выявляемой с помощью АЦХ-теста. По-видимому, это связано с ослаблением противовоспалительного действия глюкокортикоидов при их недостаточности. В настоящее время считается доказанным, что независимо от происхождения повышенной реактивности бронхов ее основным патофизиологическим механизмом является воспалительный процесс в бронхолегочном аппарате, который сочетается не только с сокращением гладкой мускулатуры бронхов, но и отеком, экстра-

вазией плазмы, гиперсекрецией слизи, нарушением целостности эпителия бронхов и клеточной инфильтрацией [5, 6, 12, 14]. В реализации воспаления в бронхах принимает участие большое число медиаторов, выделяемых тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, главная роль среди которых в развитии гиперреактивности бронхов отводится гистамину, простагландинам, лейкотриенам, фактору активации тромбоцитов [5].

Механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне недостаточно изучены, однако имеются сведения о вмешательстве кортикостероидов в метаболизм арахидоновой кислоты. Показано, что глюкокортикоиды вызывают синтез новых протеинов (липомодулина, макрокортина), которые ингибируют активность фосфолипазы — A_2 , фермента, катализирующего гидролиз фосфатидилхолина в арахидоновую кислоту и лизофосфатидилхолин [9, 13]. Через блокаду фосфолипазы — A_2 глюкокортикоиды могут ингибировать синтез простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов — мощных медиаторов воспаления и бронхоконстрикции, играющих важную роль в развитии гиперреактивности бронхов. Не менее важное значение в развитии гиперреактивности бронхов в последние годы придают лизофосфатидилхолину, продукция которого также ингибируется глюкокортикоидами [4].

Хотя клиническое значение ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на фосфолипазу — A_2 оценено пока недостаточно, так как большинство этих эффектов продемонстрировано *in vitro* с довольно высокими дозами стероидов [13], можно полагать, что глюкокортикоидная недостаточность способствует реализации описанных механизмов развития повышенной реактивности бронхов.

Кроме того, дефицит глюкокортикоидных гормонов может стимулировать переход β -адренорецепторов в α -адренорецепторы, который тесно связан с метаболизмом арахидоновой кислоты [1, 10] и является также одним из механизмов гиперреактивности бронхов.

На основании данных литературы и собственных исследований можно высказать предположение, что повышенная чувствительность бронхов соответствует немедленной бронхоконстрикторной реакции (в ответ на бронхопровокацию), опосредованной выбросом предсуществующих медиаторов (гистамина, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии, нейтрофильного хемотаксического фактора анафилаксии и др.), на действие которых глюкокортикоиды не оказывают существенного влияния. Повышенная реактивность бронхов, по-видимому, соответствует поздней бронхоконстрикторной реакции, развитие которой обусловлено в большей степени участием вторичных медиаторов бронхоконстрикции и воспаления: продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), фактора акти-

вации тромбоцитов, клеточных элементов воспаления, эндотелия сосудов легких. Глюкокортикоиды, благодаря своему мощному противовоспалительному и мембраностабилизирующему эффекту, оказывают большее ингибирующее действие на формирование поздней бронхоконстрикторной реакции (гиперреактивности), предупреждая развитие длительного стойкого бронхоспазма. Исходя из высказанного предположения, глюкокортикоидная недостаточность может способствовать формированию гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
2. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
3. Щемелина Т. И. Изменения реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
4. Agrawal K. P. // Chest.— 1981.— Vol. 91, N 6.— P. 148—151.
5. Barnes P. J. // J. Allergy.— 1988.— Vol. 81, N 1.— P. 152—160.
6. Dal Negro R. W. // Triangle.— 1988.— Vol. 27, N 3.— P. 87—94.
7. De Moor P., Heirwegh K., Heremans J., Declerk — Paskin M. // J. Clin. Invest.— 1962.— Vol. 41, N 4.— P. 816—820.
8. Kaliner M. // Progr. resp. Res.— 1985.— Vol. 19.— P. 17—29.

9. Konig W., Bohn A., Rauscher J. et al. // Internist (Berl.) — 1985.— N 4.— S. 182—194.
10. Kunos O., Kunos J., Hirata F., Ishak E. J. N. // J. Allergy.— 1985.— Vol. 76, N 2.— Suppl.— P. 346—352.
11. Mc Fadden E. R. // Agents a. Actions.— 1983.— Vol. 13, Suppl.— P. 25—33.
12. Nolte D. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, N 4.— S. 149—150.
13. Svedmyr N. // Corticosteroid Treatment in Allergic Airway Diseases.— 1982.— P. 48—53.
14. Ukena D., Sybrecht G. W. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, N 4.— S. 142—148.

Поступила 29.03.91

IMPAIRED GLUCOCORTICOID HOMEOSTASIS AND ITS IMPACT ON BRONCHIAL SENSITIVITY AND REACTIVITY AT DIFFERENT STAGES OF BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Trofimov

Summary

The study has revealed increased bronchial reactivity to acetylcholine in 2/3 of direct relatives of asthmatic patients, in 3/4 of patients with PA and in all BA patients. It was found that 11 OKS plasma levels tended to increase after acetylcholine challenge in direct relatives of BA patients, PA patients and normals, and significantly decreased in BA patients suggesting the inadequacy of their adrenal cortex response to acetylcholine challenge. Inverse correlation was found between glucocorticoid plasma levels and bronchial hyperreactivity. Evidently, glucocorticoid insufficiency plays an important part in bronchial hyperreactivity.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-076.5

Л. К. Романова, С. И. Овчаренко, Т. Б. Младковская, М. С. Покровская,
В. В. Филиппов

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ЛЕГКИХ ВО ВРЕМЯ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лаборатория пульмонологии (рук.— проф. Л. К. Романова) НИИ морфологии человека АМН РФ; кафедра № 1 внутренних болезней I л/ф (зав.— проф. В. И. Маколкин), межклиническое эндоскопическое отделение (зав.— к.м.н. В. Я. Заводнов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Проблема патогенеза бронхиальной астмы окончательно еще не решена [11, 12]. Согласно представлениям ряда исследователей [20], бронхиальная астма является «хроническим десквамативным эозинофильным бронхитом», что подтверждается цитологическим исследованием бронхиальных смывов [6, 16]. При этом воспаление в воздухоносных путях рассматривается как один из патогенетических механизмов возникновения гиперчувствительности бронхов [2, 6, 17, 22]. Большой вклад в изучении патогенеза бронхиальной астмы был получен при разносторонних, в том числе цитологических, исследованиях субсегментарных бронхоальвеолярных смывов (БАС), называемых «альвеолярными смывами». Показано, что эозинофильное воспаление при бронхиальной астме развивается не толь-

ко в проксимальных бронхах, но и в дистальных воздухоносных путях; оно распространяется также на респираторный отдел легких. В связи с этим возникла необходимость изучить соотношение различных эффекторных клеток воспаления в БАС, что позволило бы судить о характере и степени выраженности воспалительных реакций в легких. Известно, что для бронхиальной астмы характерно увеличение числа эозинофилов в БАС [1, 2, 4, 5, 8, 10, 20, 24]. При этом установлена прямая зависимость между уровнем содержания эозинофилов в смывах из альвеол и тяжестью течения заболевания [8, 17, 24]. Однако сведения о клеточном составе БАС при бронхиальной астме получены главным образом во внеприступном периоде. Они немногочисленны и порой противоречивы [2, 5, 8,