

УДК: 616.248-085:615.357

А.Б.Пирогов, И.Н.Лукьянов, А.Н.Одиреев, А.А.Попов, Л.Ю.Зайцева

ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА И СОСТОЯНИЕ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕЦЕПЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ (Сообщение I)

РЕЗЮМЕ

У 20 больных бронхиальной астмой изучалась динамика изменений показателей мукоцилиарного клиренса (радиоаэрозольным методом) и функциональная активность аденилатциклазной системы периферических лимфоцитов крови в фазу обострения и ремиссии заболевания на фоне применения препаратов ингаляционной стероидной терапии и в сочетании последней с иммунокорректирующими средствами и антогонистов лейкотриеновых рецепторов. Выявлено падение активности аденилатциклазной системы и мукоцилиарного клиренса в начале заболевания и их восстановление в период ремиссии. В наибольшей степени нормализация рассматриваемых тестов определялась у больных, в лечении которых применялись ингаляционные кортикостероиды в сочетании с препаратами иммунокоррекции.

SUMMARY

A.B. Pirogov, I.N. Lukianov, A.N. Odireev, A.A. Popov, L.J. Zaitseva

MUCOCILIARY CLEARANCE INDICES AND β -ADRENERGIC RECEPTION IN PATIENTS TREATED WITH DRUGS OF DIFFERENT TYPES. Part I

Mucociliary clearance index changes (radioactive technique) and functional activity of peripheral lymphocyte adenylate cyclase system during exacerbation and remission were studied on 20 patients with bronchial asthma treated with steroid inhalation therapy combined with immune correction drugs. A fall in adenylate cyclase system and mucociliary clearance activity at the onset of the disease and their increase during remission were noted. Used test values returned to standard values in patients treated with inhalation corticosteroids combined with immune correction drugs.

Патогенез бронхиальной астмы (БА) в значительной мере обусловлен несостоятельностью функцио-

нирования системы мукоцилиарного клиренса (МЦК) и процессами частичной блокады β -адренергической рецепции (БАР), имеющих по данным различных авторов первичный [14] или вторичный [6] характер. Картина и степень выраженности их изменений в большинстве случаев имеет четкую направленность к корреляции с тяжестью клинических проявлений БА [5, 13]. Хотя и нельзя не учитывать того обстоятельства, что в целом процессы нарушений и восстановлений уровней БАР и МЦК при заболеваниях легких варьируют в доверительно широких пределах в зависимости от многих факторов: многообразия методов исследований, фазы течения заболевания, средств корректирующей терапии и др [6, 11, 14]. Отсюда, вопросы динамики изменений показателей БАР и МЦК при БА остаются до конца не ясными.

В своей работе мы пытались охарактеризовать состояние β -адренергической рецепции и системы мукоцилиарного клиренса с одновременной оценкой степени выраженности возможных корреляционных связей между показателями БАР и МЦК у больных БА, получавших лечение с применением медикаментозных средств с различными фармакологическими свойствами.

Материал и методы

Исследования проведены у 20 больных БА в фазе обострения и клинической ремиссии заболевания. Исходя из особенностей патогенеза, клинических проявлений и стадии течения болезни им была назначена дифференцированная медикаментозная терапия: противовоспалительные и бронходилататорные лекарственные препараты. В зависимости от фармакологических проявлений последних больные БА были разделены на 3 группы. 1-ю группу (n=9) составили пациенты, которые в качестве основной базисной терапии принимали ингаляционный кортикостероид («Флумизолид») «Ингакорт» фирмы Boehringer Ingelheim (ФРГ); 2-я группа (n=4) состояла из больных, получавших комплексное противовоспалительное лечение: флумизолид в сочетании с заместительной иммунокорректирующей терапией путем приема препарата «Ридостин» (Россия). Пациенты 3-й группы (n=7) в процессе терапии принимали антилейкотриеновый препарат «Зафирлукаст» (торговая марка аки-

лат) фирмы Zeneca (Англия) из группы антагонистов цистенил-лейкотриеновых LT_4 -рецепторов. Следует подчеркнуть, что непосредственное купирование бронхоспазма при острых астматических приступах выполнялось приемами β_2 -стимуляторов. В межприступных периодах в качестве поддерживающей терапии астмы применялись указанные лекарственные средства по соответствующим прилагаемым стандартным схемам. Из числа больных БА заболевание в легкой фазе прослеживалось у 5-и, в форме средней тяжести у 15-и. Длительность болезни составляла от 3-х до 15-ти лет. Контрольная группа состояла из 8-и практически здоровых лиц.

Исследование МЦК выполнялось радиоаэрозольным методом [1, 4] с использованием данных динамической пневмосцинтиграфии [8, 9]. Последняя проводилась помощью γ -камеры МВ 9100-3101/А. В качестве радиофармпрепарата (РФП) применяли меченные ^{99m}Tc микросферы альбумина из набора ТСК-5 фирмы "Сорин" (Франция), генерируемые ультразвуковым ингалятором UZI-50 (Германия), размером частиц до 6 мкм, активностью 200 - 250 мБк. Ингаляцию РФП осуществляли в течение 3-3,5 мин при скорости воздушного потока 12 л/мин. Выдох пациентом ингалированного РФП проводили в специальную установку, изолированную свинцовым экраном. Информацию записывали в дисковооперационную память компьютера в режиме 1 кадр в течение 2 мин. Активность γ -излучения после ингаляции РФП регистрировалась на протяжении 2-х часов. В качестве показателя скорости МЦК использовали величину (в процентах) снижение радиоактивности в центральной зоне легких за 1 ч., рассчитанную по экспоненциальной кривой «активность/ время».

Одновременно к исследованиям состояния МЦК у обследованных пациентов была добавлена оценка характера распределения аэрозоля в легких и особенности его фиксации, как в целом на уровне бронхиального дерева, так и в различных его зонах. Для этого была использована информация на основе полученных данных статических пневмосцинтиграфических картин, выполненных индивидуально у лиц контрольной группы и у больных БА.

Проведенные исследования позволили судить не только о МЦК, но и о степени равномерности отложения РФП в легких и о его количественном содержании. Одновременно путем определения процентного отношения радиоактивности в центральной зоне легких к активности всего легкого был получен конкретный показатель распределения ингалированного аэрозоля (ПРИА). Последний давал возможность определить количественно степень фиксации РФП в центральной зоне соответствующей проекции 3-4 генерации бронхиального дерева (главные, долевы и сегментарные бронхи) и в периферических отделах обеих легких.

По мнению ряда авторов [10, 15] качественная и количественная картина распределения ингалированного аэрозоля в дыхательных путях в наибольшей степени отличается от нормальной у больных с обструктивными нарушениями вентиляции. Более того, между величинами ПРИА и обструкцией бронхов различного генеза в определенной мере регистрируются характерные взаимосвязанные сочетания [1, 4]. С учетом этих сведений, на наш взгляд, представляется целесообразным использовать получаемую информацию о характере и степени проникновения ингалированного РФП в центральные и периферические отделы легких у больных БА в целях дополнительной характеристики проходимости бронхиальных путей у пациентов с указанной нозологией.

Как известно, непосредственное исследование БАР на уровне дыхательной системы технически и в методологическом плане довольно затруднительно. В литературе имеются вполне обоснованные утверждения о возможности использования модельной системы лимфоцитов периферической крови для суждения о функциональном состоянии β -адренергической рецепции дыхательного тракта [7, 11, 12, 14]. Исходя из данного положения в представленной работе показатели БАР нами оценивались по уровню прироста стимулированного внутриклеточного ц-АМФ лимфоцитов крови, полученного после инкубации выделенных лимфоцитов с адреналином ($10^{-6}M$) в инкубационной среде при $37^\circ C$ в течение 10 минут. Остановка реакции осуществлялась путем нагревания до $100^\circ C$ в течение 3 минут с последующим разрушением лимфоцитов ультразвуковым дезинтегратором. Уровень ц-АМФ определяли радиоиммунологическим методом с применением коммерческих наборов фирмы "Амершам". Измерение радиоактивности исследуемых образцов выполняли в жидкостном β -сцинтилляционном счетчике Reck-beta 1217 (ЛКВ, Финляндия). Забор крови для оценки уровней ц-АМФ проводился из локтевой вены утром натощак до приема лекарственных средств. Оценка БАР осуществлялась параллельно с исследованиями МЦК и ПРИА.

Результаты и обсуждения

Полученные данные исследований в группах больных БА в период обострения заболевания представлены в табл.1. Сравнительные результаты указывают, что у всех обследованных в фазе обострения болезни имело место достоверное при сравнении с контрольной группой лиц снижение показателей скорости МЦК и уровней стимулированного ц-АМФ.

Что касается величин распределения ингалированного радиоактивного аэрозоля в легких, то величины ПРИА имели направленность к существенному повышению у большинства обследованных лиц.

Таблица 1

Показатели скорости мукоцилиарного клиренса, распределения ингалированного радиоактивного аэрозоля в легких и β -адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой в фазах обострения и клинической ремиссии

Показатели	Контроль	Анализируемые пациенты		
		1 группа	2 группа	3 группа
Скорость мукоцилиарного клиренса, % за 1 ч К	47,1 $\pm$ 2,0	<u>40,4$\pm$2,4</u> 44,8 $\pm$ 3,8 1,11 $\pm$ 0,160	<u>39,1$\pm$2,8</u> 42,5 $\pm$ 3,4 1,09 $\pm$ 0,163	<u>38,4$\pm$3,1</u> 41,5 $\pm$ 3,9 1,08 $\pm$ 0,183
Распределение ингалированного радиоактивного аэрозоля в легких К	60,7 $\pm$ 3,9	<u>74,3$\pm$5,7</u> 66,5 $\pm$ 4,1 0,89 $\pm$ 0,120	<u>71,6$\pm$6,2</u> 67,5 $\pm$ 5,3 0,94 $\pm$ 0,141	<u>68,7$\pm$4,2</u> 62,3 $\pm$ 3,4 0,90 $\pm$ 0,099
Стимулированный ц-АМФ, пмоль/10 ⁶ клеток К	72,1 $\pm$ 5,3	<u>52,5$\pm$7,1</u> 81,3 $\pm$ 6,6 1,54 $\pm$ 0,333	<u>50,8$\pm$6,6</u> 84,6 $\pm$ 8,9 1,66 $\pm$ 0,365	<u>54,3$\pm$6,3</u> 74,1 $\pm$ 8,4 1,45 $\pm$ 0,334

Примечание: здесь и далее в числителе - показатели, регистрируемые в период обострения заболевания, в знаменателе - в период клинической ремиссии; К - соотношения величин регистрируемых в период обострения и ремиссии.

Усредненный показатель ПРИА у них составил в среднем 70,8 $\pm$ 5,9 (в контроле – 60,7 $\pm$ 3,9), что свидетельствовало о выраженной склонности к более «центральной фиксации аэрозоля в легких», чем в «периферических зонах». Кроме этого, следует указать, что выявленная картина сниженного проникновения ингалированных микросфер альбумина в периферические отделы легких у больных бронхиальной астмой в период обострения, как правило, носила информацию и о негомогенном (неравномерном) распределении препарата в легких. Учитывая тот факт, что на проникновение в трахеобронхиальное дерево ингалированных веществ существенное значение имеет степень проходимости дыхательных путей, можно утверждать, что в данном случае у обследованных больных имели место нарушения бронхиальной проходимости за счет обструктивных процессов различной степени выраженности.

На этом фоне замедление скорости МЦК, отмеченное у большинства анализируемых групп, указывает на наличие у них в период обострения заболевания недостаточности в функционировании мукоцилиарной системы, обусловленной полиэтиологическим состоянием в частности, в результате снижения калибра бронхиального дерева за счет сложного процесса кооперативного взаимодействия воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов и нарушений нейровегетативной регуляции гладкомышечного тонуса [5, 6, 14].

Прирост ц-АМФ в лимфоцитах крови после стимуляции адреналином в группах больных также оказался более низкий ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. В такой ситуации уменьшение функциональных уровней ц-АМФ в лимфоцитах больных БА от-

ражает снижение у них активности β -адренергической рецепции в период обострения заболевания. Таким образом, в сложной системе патогенетических звеньев обострения БА, у наблюдавшихся нами больных четко прослеживается изменение трех факторов: интегрального показателя скорости МЦК, функционального состояния β -адренергической рецепции, показателей распределения ингалированных аэрозолей на уровне бронхиального дерева. Взаимосвязь указанных факторов довольно очевидна. Так, результаты оценки коррелятивной зависимости между анализируемыми показателями МЦК, БАР и ПРИА в исследуемых группах (табл. 2) свидетельствуют о том, что у них определяется достоверная прямая коррелятивная зависимость между состоянием системы мукоцилиарного клиренса и уровнем стимулированного ц-АМФ, с одной стороны, и обратная – между функциональной активностью системы мукоцилиарного клиренса и показателями распределения ингалированного аэрозоля в легких, с другой. Выявлена и достоверная обратная корреляционная зависимость между величинами стимулированного ц-АМФ и показателями распределения ингалированных микрочастиц меченного альбумина на уровне бронхиального дерева.

Действительно, установление ассоциации указанных коррелятивных связей между рассматриваемыми факторами (МКЦ, БАР и ПРИА) у больных БА в период обострения болезни не лишено оснований. Как известно, β -адренергическая рецепция служит одним из ведущих звеньев в контроле процессов, определяющих проходимость дыхательных путей [5]. β -агонисты являются и эффективными стимуляторами мукоцилиарного транспорта за счет увеличения

Таблица 2
Корреляционная зависимость между
мукоцилиарным клиренсом,
распределением ингалированного
радиоактивного аэрозоля в легких и β-
адренергической рецепции у больных
бронхиальной астмой в фазах обострения и
клинической ремиссии

Исследуемые корреляции	r	p
Мукоцилиарный клиренс и распределение РФП в легких	$-0,74$ $-0,69$	$<0,05$ $<0,05$
Мукоцилиарный клиренс и стимулированный ц-АМФ	$+0,87$ $+0,64$	$<0,05$ $<0,001$
Стимулированный ц-АМФ и распределение РФП в легких	$-0,51$ $-0,44$	$>0,05$ $>0,05$

частоты биения ресничек эпителиальных клеток путем повышения внутриклеточного ц-АМФ. Отсюда, при наблюдаемой частичной блокаде β-адренергической рецепции у больных БА в фазе обострения вполне логично следует ожидать снижения функционирования МЦК и нарушение бронхиальной проходимости (изменение процессов распределения и перераспределения ингалированных аэрозолей).

Результаты исследований больных БА в фазе клинической ремиссии и их сравнение (табл. 1) указывают на то, что у пациентов обследованных групп имели место нормализация функциональной активности β-адренорецепторов (величины прироста ц-АМФ на инкубацию с адреналином в лимфоцитах не отличались от контроля, $p < 0,05$) на фоне существенных сдвигов в сторону улучшения состояния системы МЦК, показатели последней довольно близко приблизились к контрольным цифрам, хотя и не достигли цифр, принятых за «норму». Обращает на себя внимание и снижение отличий картины распределения ингалированных радиоактивных аэрозолей в легких в рассматриваемых группах от аналогичной у здоровых пациентов. В данном случае уменьшение ПРИА в центральной зоне легких свидетельствует о повышении фиксации меченного микроальбулина периферических отделах нижнего этажа дыхательных путей. Одновременно, наряду с указанной положительной динамикой со стороны БАР, МЦК и ПРИА у анализируемых больных в период ремиссии заболевания отмечается существенные изменения в качественной картине равномерности перераспределения ингалированных микроальбулина в области обоих легких: отложение РФП в 84,6% случаев стало более гомогенным в результате улучшения бронхиальной проходимости как в центре, так и на периферии.

Следует отметить, что по нашим данным (табл. 1), применение указанной медикаментозной корригирующей терапии в целом у анализируемых больных БА в наибольшей степени отразилось на положительной динамике БАР (усредненная величина соотношения показателей БАР, регистрируемых в период обострений заболеваний к таковым в период ремиссий составила $1,51 \pm 0,296$). В меньшей мере изменились в сторону «нормы» цифры активности системы МЦК ($K = 1,16 \pm 0,176$) и ПРИА ($K = 0,91 \pm 0,118$). При дополнительной математической обработке количественных величин рассматриваемых диагностических тестов методом «характеристических интервалов» [2, 3] установлено, что они обладают различной абсолютной специфичностью в отличии измененных величин от нормальных (ошибка не превышает 1%). Так показатели прироста ц-АМФ в лимфоцитах крови имеют абсолютную специфичность в 89±4% случаев, скорости МЦК и ПРИА - соответственно в 74±5% и 65±5% случаев.

Проанализировать картину динамики изменений параметров исследуемых систем в результате примененных адекватных медикаментозных средств, предотвращающих воспалительный процесс и нормализующих функции дыхания у больных БА, конкретно в отдельных группах довольно затруднительно из-за сравнительно малого числа наблюдений в каждой и порой значительных колебаний цифровых показателей. Однако, можно утверждать, что нормализация стимулированного ц-АМФ была отмечена у всех пациентов. При этом у больных 2-й группы в наибольшей степени прослеживалось восстановление функциональных уровней ц-АМФ в лимфоцитах крови, чем в 1-й и в 3-й группах. Данный факт, очевидно, обусловлен за счет использования при лечении больных 2-й группы препаратов ингаляционной стероидной терапии в сочетании с иммунокорригирующими средствами. Восстановление функционального состояния системы МЦК и нормализация картины распределения ингалированного РФП также более выражена во 2-й группе. Применение в процессе курсовой терапии БА антилейкотриенового препарата аколата (3-я группа) так же оказывает существенное влияние на восстановление β-адренергической рецепции и приближение показателей функциональной активности системы МЦК к нормальной картине.

Следует отметить, что статистически значимых отличий в приросте функциональных показателей ц-АМФ на инкубацию с адреналином в лимфоцитах, как и восстановление МЦК и ПРИА в сравниваемых 3-х группах больных БА не наблюдалось. Таким образом, в фазу обострения заболе-

вания у больных БА имеет место снижение функциональной активности β -адренорецепции различной степени выраженности. За счет частичной блокады последней вполне возможно формирование первичной кортикозависимости, диктующей в ряде случаев, необходимость включения стероидной терапии. Одновременно нами отмечено уменьшение функционирования системы мукоцилиарного клиренса и изменение картины распределения ингалированного радиоактивного аэрозоля в легких в виде неравномерной фиксации частиц микроальбумина. Применение иммунокорректирующих средств (ридостин) в сочетании с ингаляционными кортикостероидами (ингакорт) у рассмотренных нами больных приводит в наибольшей степени к восстановлению функциональной активности β -адренорецепции, в меньшей МЦК. Распределение ингалируемого аэрозоля в бронхиальной системе после базисной терапии указанными препаратами приобретает более гомогенный характер на фоне более интенсивного поступления аэрозоля в дистальные отделы бронхов, что вероятно, связано как с увеличением обратимости обструкции бронхов, так и с повышением бронхиальной проходимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выренкова Н.Ю., Фараджаева М.А. Мукоцилиарная транспортная функция легких при хроническом бронхите и радионуклидные методы ее исследования //Мед.радиол. - 1989. - №11. - С. 16-22.
2. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям. - М., 1964. - 28 с.
3. Генес В.С. Система простых правил обработки медицинской и физиологической информации: Автореф.дис...докт.мед.наук. - М., 1967.
4. Крамер Е.Ф. Место радионуклидных методов в оценке функции очищения дыхательных путей при легочной патологии//Мед.радиол. - 1985.- № 7.- С. 66-70.
5. Трофимов В.И., Вишневский Н.Л. О некоторых нарушениях у больных бронхиальной астмой//Тер. архив. - 1989. - Т. 61, № 5. - С. 89-91.
6. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma//J.Allergy. - 1989. - V.83, № 6. - P. 1013-1026.
7. Brooks S.M., Mc. Gowan K., Bernstein I.L. et al. Relationship between numbers of beta-adrenergic receptors in lymphocytes and disease severity in asthma// J.Allergy. - 1979. - V.83, № 6. - P. 401-406.
8. Fikrle A., Suchý M., Popule P., Slipková D. Inhalační scintigrafie plic pomocí difuzibilního mikroaerosolu//Čas.Lek.čes. - 1984. - V. 123, № 36. - P. 1128-1132.
9. Galuska L., Jármi A., Wémeth P. Jnhalációs tódőscintigráfia izotóp aeroszollal//Pneumologia Hungarica. - 1984. - V. 37, № 2. - P. 49-54.
10. Meyder J., Gebhart J., Stahlhofen W. Generation of aerosols and facilities for exposure experiments //Ed.K.Willeke. - Ann Arbor. MI, 1980. - P. 65-103.
11. Lippmann M., Albert R.F., Veates D. B., Berger L.M. Factors affecting tracheobronchial mucociliary transport . Inhaled Part IV//Proc. Jnt. Symp., Edinburgh, 1975, Part 1.- Oxford, 1977. - P. 1011-1024.
12. Loesberg C., Stelt M., Mooyman G.J., Mensen E.J., Wijkamp F.P. β -adrenergic binding sites and membrane fluidity of guinea pig lymphocytes // Agents Actions. - 1989. - V. - 26, № 1-2. - P. 55-56.
13. Spektor D.M., Leikauf G.D., Albert R.E., Lippmann M. Effects of submicrometer sulfuric and aerosole on mucociliary transport and respiratory mechanics in asymptomatic asthmatics//Environ. Res. - 1985. - V. 37, № 1. - P. 174-191.
14. Sano Y., Watt G., Townley R.G. Decreased mononuclear cell beta-adrenergic receptors in bronchial asthma: parallel studies of lymphocyte and granulocyte desensitization // J.Allergy. - 1983. - V. 72, № 5. - Pt 1. - P. 495-503.
15. Taplin G.V., Roc N.D., Greenberg A. Lung scanning following radioaerosol inhalation //J.Nuc. Med. - 1984. - V. 25, № 4. - P. 519-529.

