

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПУЛЬМОНОЛОГИИ  
(Санкт-Петербург)

На правах рукописи

ЗМАЧИНСКАЯ Ирина Михайловна

УДК 616.248-074

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БЕТА-2АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

14.00.43 - пульмонология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 1992

Работа выполнена в Минском ордена Трудового Красного  
Знамени государственном медицинском институте

Научный руководитель: доктор медицинских наук,  
профессор И.П.Данилов.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А.Н.Кокосов,  
кандидат медицинских наук, доцент В.Н.Минеев

Ведущая организация - Белорусский институт усовершенство-  
вания врачей

Защита диссертации состоится " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 1992 г.  
в \_\_\_\_ часов на заседании Специализированного совета Д-074.15.01  
при научно-исследовательском институте пульмонологии Министерст-  
ва здравоохранения России (Санкт-Петербург, 197089, ул.Рентгена,  
12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке научно-  
исследовательского института пульмонологии МЗ России в Санкт-  
Петербурге).

Ученый секретарь  
Специализированного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Н.А.Богданов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой. Одновременно изменяется и клинический облик этого заболевания, все больший удельный вес приобретают тяжелые, труднокурабельные формы. Указанные особенности определяют высокую медикосоциальную значимость бронхиальной астмы, обуславливают необходимость дальнейшего изучения ее патогенеза, а также поиска эффективных методов профилактики и лечения (Г.Б.Федосеев, А.В.Емельянов, 1991).

Конечный итог воздействия ферментов и других биологически активных веществ зависит от состояния рецепторного аппарата мембран и сложных внутриклеточных систем бронхов и легких, в том числе от метаболизма электролитов (Г.Б.Федосеев, 1983; 1989).

В литературе приводятся разноречивые сведения о содержании натрия и калия как в плазме, так и в эритроцитах у больных бронхиальной астмой. При этом изучение нарушений в электролитном обмене осуществляется с учетом степени тяжести заболевания. По мнению одних авторов наиболее выраженные сдвиги происходят в обмене калия, а плазменная гиперкалинемия является характерной чертой бронхиальной астмы в отличие от хронического бронхита (К.К.гайдук, 1973). Вместе с тем другие авторы у больных бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения вне приступа удушья установили нарушение обмена внутриклеточного натрия и объяснили это явлением вторичного гиперальдостеронизма (И.В.Паливода, 1987).

Наряду с этим в литературе появились интересные сообщения о четкой взаимосвязи потребления соли и смертности от бронхиальной астмы среди детей и мужчин (P. G. J. Burnay, 1987; A. Javaid et

аI., 1988). Была показана зависимость между гиперреактивностью бронхов и суточной экскрецией с мочой натрия.

Однако в доступной нами литературе мы не нашли сведений относительно роли калия и натрия в механизме бронхоспазма при бронхиальной астме. Между тем, решение этой задачи, по нашему мнению, поможет уточнить некоторые вопросы патогенеза и сделать соответствующие рекомендации по оценке чувствительности рецепторного аппарата бронхов.

*R. J. Barnes* (1981) считает, что в ближайшее время не предвидится появление новых средств лечения бронхиальной астмы, но успех может быть достигнут путем более рационального использования имеющихся лекарственных препаратов. Таким образом, актуальным остается поиск новых, простых, информативных методов, позволяющих судить о функциональной активности бета-2-адренорецепторов у больных бронхиальной астмой.

Автор поставил перед собой цель путем изучения зависимости между функциональной активностью бета-2-адренорецепторов и содержанием электролитов в крови выявить особенности патогенеза бронхиальной астмы, что позволит улучшить диагностику и контроль за проводимой терапией этого широко распространенного заболевания.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать и сопоставить показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом и хроническим астматическим бронхитом.
2. Изучить особенности реакции бета-2-адренорецепторов бронхов в ответ на адреностимуляцию с помощью беротека.
3. Определить характер изменений электролитов крови у исследуемых контингентов больных в фазе обострения заболевания и пос-

ле проведенного лечения и оценить зависимость функциональной активности бета-2-адренорецепторов от их содержания.

4. Изучить корреляционные взаимосвязи между циклическими нуклеотидами и лимфоцитах и содержанием калия и натрия в крови у больных бронхиальной астмой.

5. Предложить диагностический тест для оценки чувствительности бета-2-адренорецепторов бронхов при бронхиальной астме и разработать рекомендации по прогнозированию направленности бронхообструктивного синдрома по динамике изменений электролитов крови.

Научная новизна. Впервые в рамках одного исследования изучены закономерности количественных изменений электролитов крови и выраженности бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом и бронхитом с астматическим компонентом как при обострении заболевания, так и после проведенного лечения.

Выявлена закономерность изменений внутриклеточного содержания натрия и функционального состояния бета-2-адренорецепторов. Исследование показало, что при повышенном содержании натрия в эритроцитах у больных бронхиальной астмой отмечается снижение активности адренорецепторов. Подобная закономерность выявлена также в половине случаев при обеих формах хронического бронхита.

Новыми являются данные о зависимости между концентрацией циклического аденозинмонофосфата и концентрацией внутриклеточного натрия. При этом показано, что у больных бронхиальной астмой не зависимо от проводимой гормональной терапии имеется обратная корреляционная зависимость между указанными параметрами.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты проведенного исследования расширяют существующие представления о влиянии электролитного состава клетки на функциональную активность

бета-2-адренорецепторов. Установленные изменения содержания электролитов в крови в виде повышенного внутриклеточного натрия, определяемого у больных бронхиальной астмой после проведенного курса лечения, указывают на снижение активности рецепторного аппарата бронхов. Данное положение подтверждается отмеченной обратной зависимостью между концентрацией циклического аденозинмонофосфата в лимфоцитах и содержанием внутриклеточного натрия. Выявленные изменения в электролитном составе клетки создают предпосылки для подбора оптимальных и патогенетически более оправданных методов терапии, которые координируют функцию рецепторов.

Результаты одновременной оценки данных спирометрии, результатов пробы с беротеком и содержанием натрия в эритроцитах после проведенного курса лечения могут явиться дополнительным критерием в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и хронического бронхита, а также позволяют прогнозировать риск трансформации бронхита в бронхиальную астму.

На основании результатов данного исследования предложен "Способ прогнозирования течения обструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой" (решение о выдаче авторского свидетельства от 30.01.91 по заявке № 4781654/14/. Повышенное содержание внутриклеточного натрия, определяемого в конце курса лечения, позволяет диагностировать необратимость бронхообструктивного синдрома, что говорит о неадекватности проводимой терапии.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Функциональная активность бета-2-адренорецепторов у больных бронхиальной астмой находится в обратной зависимости от содержания внутриклеточного натрия.

2. Высокая информативность комплексной оценки показателей функции внешнего дыхания и содержания натрия в эритроцитах после

проведенного лечения дает возможность использовать ее как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и хронического бронхита, прогнозировать риск трансформации хронического бронхита в бронхиальную астму.

Практическое внедрение. Разработанный диагностический тест чувствительности бета-2-адренорецепторов бронхов и предложенный способ прогнозирования направленности бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой внедрены в практику работы 6-й клинической больницы г.Минска, Минского государственного медицинского института.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Минского государственного медицинского института и администрации, врачей 6-й клинической больницы г.Минска (1991).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя литературы из 165 отечественных и 90 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 3 рисунками.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа проводилась с 1989 по 1991 г. на кафедре пропедевтики внутренних болезней Минского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Настоящее исследование проведено у 117 больных, 46 из которых страдали инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, 38 — хроническим астматическим бронхитом и 38 — хроническим обструктивным бронхитом. Возраст больных колебался от 20 до 50 лет. Конт-

рольную группу составили практически здоровые люди обоего пола того же возраста.

С учетом степени тяжести заболевания больные бронхиальной астмой распределялись следующим образом: легкое течение наблюдалось у 13 больных, средней тяжести — у 27, а тяжелое — у 6 пациентов.

Клиническое обследование заключалось в знакомстве с жалобами, анамнезом, общем осмотре, перкуссии и аускультации, анализе лабораторных данных, функционального и рентгенологического методов исследования.

Всем больным проводилась дифференцированная терапия бронхообструктивного синдрома, направленная на улучшение бронхиальной проходимости. При бронхиальной астме глюкокортикоидные препараты применялись в 56,5% случаев, в основном короткими курсами и в дозе до 80 мг преднизолона. У 12,1% больных ХАБ в лечении также использовались глюкокортикоиды.

В целом, для больных как бронхиальной астмой, так и хроническим бронхитом при обострении заболевания был характерен резко выраженный воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате "Пульма-01" с автоматической обработкой результатов. Для анализа функции внешнего дыхания были использованы показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>. С целью определения чувствительности бета-2-адренорецепторов у исследуемых больных проводился ингаляционный тест с беротеком согласно методическим рекомендациям (МЗ РСФСР, 1989).

Определение содержания калия и натрия в плазме и эритроцитах производилось на плазменном фотометре. Анализ кислотно-основного состояния крови осуществляли методом микро-Аструпа авто-



матризированной компьютерной установкой "Blastomed" в 61,5% случаев при обострении заболевания.

Циклические нуклеотиды определяли с помощью готовых наборов фирмы "Amersham" у 14 больных бронхиальной астмой.

Исследование функции внешнего дыхания до и после инициации беротека и электролитов крови производилось в динамике заболевания: в первые 2--3 дня поступления больного в стационар и после проведенного лечения за 2--3 дня до выписки больного из клиники.

Статистическую обработку материалов исследования проводили методами математической статистики с использованием ЭМ (П.Ф.Рокитский, 1967).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование функции внешнего дыхания, проведенного при обострении заболевания, выявило у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом различной степени нарушения. У всех больных базальные уровни параметров внешнего дыхания достоверно отличались от контроля ( $p < 0,05$ ).

Изменения касались как легочных объемов, так и бронхиальной проходимости. В пределах каждой группы не выявлено значимых различий между  $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ,  $MOC_{75}$ , что говорит о равномерности поражения бронхиального дерева у исследуемых групп больных, хотя имела место тенденция к более выраженному нарушению бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов ( $p > 0,05$ ).

Наиболее выраженные изменения в скоростных параметрах спирограммы у больных бронхиальной астмой отмечено при БАст и БАтт без существенных различий между этими группами ( $p > 0,05$ ), но по отношению к группе БАлт разница была достоверна ( $p < 0,05$ ).

В целом показатели, характеризующие бронхиальную проходимость при обеих формах хронического бронхита, не отличались друг от дру-

га ( $p > 0,05$ ), хотя следует отметить, что  $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$  были несколько ниже при ХАБ, чем при ХОБ.

При сопоставительном анализе параметров функции внешнего дыхания больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом и не выявлено статистически значимых различий между Балт, с одной стороны, и ХАБ и ХОБ, с другой ( $p > 0,05$ ).

Проба с беротеком позволила определить долю бронхоспастического компонента в генезе обструктивного синдрома у исследуемых больных. Наибольший положительный эффект от применения аэрозоли беротека отмечен у больных БАст и ХАБ, что говорит о функциональной активности бета-2-адренорецепторов в этих группах, а наименее выраженный — у больных БАтт.

Необходимо уточнить, что из скоростных показателей спирограммы наиболее информативным параметром, характеризующим чувствительность бета-2-адренорецепторов, которая определялась с помощью ингаляции беротека, была величина  $ОФВ_1$ . Средняя относительная прибавка  $ОФВ_1$  во всех группах была статистически значима за исключением группы БАтт, в то время как данные кривой "поток-объем" изменялись незначительно и давали лишь дополнительную информацию для уточнения преимущественного поражения бронхиального дерева (табл. I).

Однако, несмотря на некоторую положительную динамику как в легочных объемах, так и по скоростным показателям под воздействием ингаляции беротека, величины функции внешнего дыхания были ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

Причины этого могут быть различные. Так, у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой на фоне хронического бронхита существенную роль имеет нарушение мукоцилиарного транспорта, дополняющее бронхоспастический механизм нарушения бронхиальной про-

ходимости.

Таблица I

Прирост скоростных показателей после ингаляции беротека  
в группах больных при обострении заболевания

Группа больных	ОФВ <sub>1</sub>	МОС <sub>25</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>75</sub>
БАлт	9,2±2,8 <sup>***</sup>	3,4±2,1	3,0±2,4	1,2±3,3
БАст	6,7±1,6 <sup>***</sup>	4,6±1,2 <sup>***</sup>	3,2±1,3 <sup>**</sup>	1,7±1,7
БАтт	6,1±3,5	2,9±3,5	3,9±2,0	2,6±1,9
ХАБ	5,8±1,6 <sup>***</sup>	4,1±1,2 <sup>***</sup>	2,1±1,1	-1,0±1,3
ХОБ	6,0±1,1 <sup>***</sup>	2,4±1,3	3,1±1,4	2,1±1,9

Примечание: Звездочкой обозначена достоверность показателя  $p < 0,05$ ; двумя звездочками —  $p < 0,01$ ; тремя звездочками —  $p < 0,001$ .

Кроме того, у больных бронхиальной астмой, которые злоупотребляют приемом селективных симпомиметиков отмечается снижение чувствительности бета-2-адренорецепторов вследствие развившегося состояния десенситизации. Это явление имело место в 17,4% случаев: у 1 (7,7%) больного при БАлт, у 5 (18,5%) — при БАст и у 2 (33,3%) больных при БАтт. При этом отмечалось снижение по сравнению с исходной величиной показателя ОФВ<sub>1</sub>, то есть регистрировалась парадоксальная реакция на введение беротека.

У больных хроническим бронхитом ведущим механизмом в формировании обструктивного синдрома является нарушение мукоцилиарного транспорта.

На функциональную активность рецепторного аппарата бронхов могут также влиять изменения кислотно-основного состояния. Состояние КОС было изучено у 31 больного бронхиальной астмой, у 22 пациентов ХАБ и 19 больных ХОБ. У подавляющего большинства исследуемых

больных выявлены изменения КОС, которые носили разнонаправленный характер, но наиболее часто встречались расстройства в виде компенсированного метаболического ацидоза в сочетании с респираторным алкалозом и метаболический ацидоз.

У 81,1% обследованных больных отмечалась гипоксемия, в то время как гиперкапния имела места в 15,3% случаев. Эти данные подтверждают вывод о том, что гипоксемия почти всегда появляется раньше гиперкапнии (Э.И.Лиллак, 1977).

Только лишь у больных БАТТ была выявлена зависимость изменений КОС от выраженности бронхиальной обструкции, но ни в одной из групп не отмечено зависимости между параметрами КОС и степенью выраженности бронхоспазма. Это говорит о том, что у исследуемых больных изменения КОС существенным образом не повлияли на функциональную активность бета-2-адренорецепторов, на что указывают также ряд авторов (Н.Р.Палеев и др., 1985).

Анализ показателей функции внешнего дыхания после проведенного лечения позволил выявить незначительные сдвиги, что свидетельствует о снижении функциональных и резервных возможностей аппарата внешнего дыхания. Наиболее выраженное улучшение по сравнению с поступлением отмечено у больных БАЛТ и БАСТ по ЖЕЛ и ФЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), а у больных БАЛТ еще и по ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ). В остальных группах больных изменения по отношению к поступлению были незначительны ( $p > 0,05$ ). Выраженной динамики в отношении данных кривой "поток-объем" не произошло, хотя отмечалась тенденция к улучшению бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов у всех исследуемых больных.

Количественная выраженность сдвигов изучаемых параметров спирограммы после ингаляции беротека была различной, но общим для всех групп, включая БАТТ, явилось наличие самой значительной и

статистически достоверной ( $p < 0,001$ ) средней относительной прибавки после ингаляции беротека по  $ОФВ_1$  и в меньшей степени по  $МОС_{25}$  и  $МОС_{50}$ .

При сопоставительном анализе средней относительной прибавки скоростных параметров между группами наиболее выраженные изменения отмечены у больных бронхиальной астмой и наименьшие — у больных хроническим бронхитом. Причем степень выраженности бронхоспазма была в обратной связи со степенью тяжести течения бронхиальной астмы: наибольший удельный вес бронхоспазма в обструктивном синдроме отмечен у больных БАлт, а наименьший — у больных БАтт. При хроническом бронхите существенных различий в реагировании больных на ингаляцию беротека в зависимости от формы заболевания не выявлено.

Однако как по исходным величинам функции внешнего дыхания, так и по данным ингаляции беротека больные БАлт ближе находились к пациентам КАБ и ХОБ, нежели к больным БАст и БАтт.

Проба с беротеком показала, что наиболее информативным параметром для оценки чувствительности бета-2-адренорецепторов является  $ОФВ_1$ . Однократное проведение пробы с беротеком позволяет оценить чувствительность адренорецепторов на момент исследования.

Для суммарной оценки степени восстановления функциональной активности бета-2-адренорецепторов был использован параметр дельта  $ОФВ_1$ . Эта величина включала в себя изменение  $ОФВ_1$  в процессе лечения, а также учитывалась динамика параметра после ингаляции беротека в конце проведенной терапии и высчитывалась по формуле:

дельта  $ОФВ_1 = ОФВ_1$  после леч. -  $ОФВ_1$  до леч. +  $ОФВ_{1d}$ ,  
где  $ОФВ_{1d}$  - относительная прибавка  $ОФВ_1$  после ингаляции беротека в конце проведенного лечения.

Обструкция считалась обратимой, если величина дельта  $ОФВ_1$

была больше 15%. Так, при Балт она составила 27,4±2,5% при БАст — 18,0±3,3%, при БАтт — 12,6±4,0%, при ХАБ — 12,5±2,8%, при ХОБ — 10,9±2,3%.

Таким образом, наиболее полное восстановление бронхиальной проходимости отмечено у больных Балт и БАст и в меньшей степени — в группах БАтт, ХАБ и ХОБ.

При исследовании калия и натрия как в плазме, так и эритроцитах у исследуемых больных выявились определенные сдвиги. Это касалось содержания калия и натрия в эритроцитах, в то время как концентрация плазменного калия и натрия во всех группах больных существенно образом не отличалась от контроля ( $p > 0,05$ ). Увеличение содержания внутриклеточного натрия отмечено во всех группах больных, за исключением Балт, а повышенная концентрация калия в клетке имела место только в группах БАтт и ХОБ. Однако существенных различий в содержании калия и натрия в плазме и эритроцитах между группой больных, получавших в лечении глюкокортикоиды и больными, не принимавших эти препараты, не выявлено.

Общим для всех групп больных (за исключением Балт) явилось стойкое повышение содержания натрия в эритроцитах как до, так и после лечения (см. табл.2).

Таблица 2

Средняя концентрация натрия у исследуемых больных до и после проведенного лечения ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )

Натрий в эритроцитах	Балт	БАст	БАтт	ХАБ	ХОБ
до лечения	19,9±1,3	25,5±1,5*	23,6±4,1*	26,2±3,3*	23,9±1,3*
после лечения	19,2±1,7	24,6±1,1*	24,7±3,2*	24,5±1,6*	24,9±1,3*

Примечание: Звездочкой обозначена достоверность различий по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Ряд авторов отмечает повышение содержания натрия в эритроцитах после проведенного лечения, объясняя это явление различными причинами (Н.Т.Гогоуев, 1970; И.В.Паливода, 1987), однако указывается на то, что выявленные изменения, являясь вторичными по отношению к другим нарушениям гомеостаза, не оказывают существенного влияния на течение заболевания и не требуют коррекции.

Однако мы предприняли попытку выявить существование зависимости между содержанием внутриклеточного натрия и функциональной активностью бета-2-адренорецепторов. С этой целью был проведен корреляционный анализ между содержанием внутриклеточного натрия и выраженностью бронхоспазма как при поступлении, так и после проведенной терапии.

Результаты анализа показали, что у больных бронхиальной астмой повышенное содержание натрия в клетке способствовало снижению выраженности ответа на селективный бронхолитик беротек (по параметру  $ОФВ_1$ ), при этом коэффициенты обратной корреляции составили: при БАлт — 0,43 ( $p > 0,05$ ), при БАст — 0,39 ( $p < 0,05$ ), при БАтт — 0,46 ( $p > 0,05$ ).

После проведенного лечения роль внутриклеточного натрия в функциональной активности бета-2-адренорецепторов еще больше возрастает, о чем свидетельствует повышение коэффициента корреляции у больных БАст и БАтт: до - 0,4 и -0,76 соответственно.

Показатель дельта  $ОФВ_1$  позволяет оценить изменения в функциональной активности бета-2-адренорецепторов, которые произошли в процессе лечения больного. При визуальном анализе вариационных рядов было отмечено, что при показателе дельта  $ОФВ_1$  более 15% содержание внутриклеточного натрия, который определен после проведенного лечения, находится в пределах нормы. И наоборот, если дельта  $ОФВ_1$  был ниже 15%, то содержание натрия было повышенным.

Таким образом, у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой выявилась четкая связь обратимости обструктивного синдрома, и в частности его функционального компонента, от концентрации натрия в клетке. В то же время по отношению к другим параметрам, а именно к внутриплазменному калию и натрию и эритроцитарному содержанию калия, такой закономерности не отмечено. Этот вывод подтвердили данные изучения корреляции между внутриклеточным содержанием натрия после проведенного лечения и дельта  $\text{OФВ}_T$ . У больных бронхиальной астмой корреляционная связь была различной силы, но одинаковой направленности. Слабой силы корреляция отмечена у группе БАлт ( $r = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ), высокая у больных БАст ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе БАтт ( $r = -0,57$ ;  $p > 0,05$ ). В группе хронического бронхита корреляция была слабой как при ХАБ ( $r = 0,04$ ;  $p > 0,05$ ), так и при ХОБ ( $r = -0,21$ ;  $p > 0,05$ ) и разнонаправлена.

Следует отметить, что в 3 случаях, при БАлт и по одному случаю при БАст и БАтт не отмечено выявленной закономерности. Это, по нашему мнению, связано с тем, что в процессе лечения у этого ряда больных появились признаки лекарственной непереносимости в виде учащения приступов удушья и кожных высыпаний. Таким образом, атопический вариант течения бронхиальной астмы стал превалировать над инфекционно-зависимым.

Если произвести корреляционный анализ без учета пяти случаев, которые не укладываются в общую закономерность, то коэффициент обратной корреляции возрастает и становится статистически значимым во всех группах больных бронхиальной астмой: при этом он составил при БАлт  $-0,59$  ( $p < 0,05$ ), при БАст  $-0,75$  ( $p < 0,01$ ), при БАтт  $-0,93$  ( $p < 0,01$ ).

В группе хронического бронхита при изучении вариационных рядов дельта  $\text{OФВ}_T$  коррелировала с внутриклеточным натрием, который



определялся после проведенного лечения, в 54,5% случаев при ХАБ и в 55,3% случаев при ХОБ. На основании обнаруженных закономерностей по-видимому, можно предположить, что риск трансформирования хронического бронхита в инфекционно-зависимую бронхиальную астму у этих пациентов более велик, чем у других исследуемых больных.

Дифференциальная диагностика бронхолегочных заболеваний с синдромом бронхообструкции (рецидивирующий бронхит, астматический бронхит, бронхиальная астма) представляет определенные трудности, так как при всех этих нозологических формах прослеживаются сходные клинические симптомы: повышенная кашлевая готовность, рецидивы кашля, наличие приходящего бронхообструктивного синдрома, отсутствие в большинстве случаев температурной реакции, других параклинических признаков инфекционного воспаления, что дает повод усматривать в этих заболеваниях клинико-патогенетическую общность (В.Г.Аматуни и др., 1986; Э.В.Арчакова и др., 1989).

Одновременное исследование функции внешнего дыхания при поступлении в стационар, с помощью пробы с беротеком после проведенного лечения и определение содержания внутриклеточного натрия в конце курса терапии, по-видимому, может являться дополнительным критерием в диагностике хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. При этом нормальное содержание натрия в эритроцитах и показатель дельта  $ОФВ_1$  более 15%, либо повышенная концентрация внутриклеточного натрия в сочетании с дельта  $ОФВ_1$  менее 15% будут свидетельствовать в пользу бронхиальной астмы.

На основании обнаруженной закономерности между внутриклеточным содержанием натрия после лечения и дельта  $ОФВ_1$  правомерно предположить, что повышенное содержание натрия в эритроцитах может рассматриваться как одна из причин изменения чувствительности

бета-2-адренорецепторов у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, что проявляется в необратимости обструктивного синдрома. В то же время при хроническом бронхите подобная закономерность выявлена лишь в половине случаев.

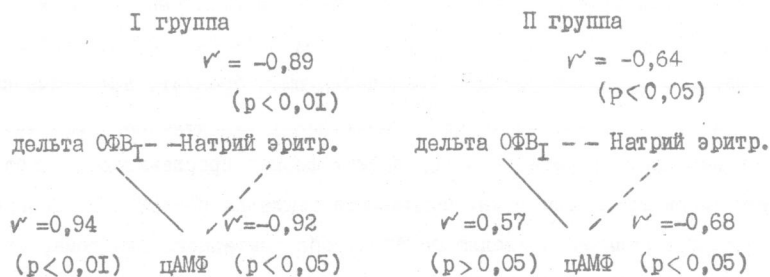


Рис. I. Корреляция между дельта O<sub>2</sub>B<sub>1</sub>, натрием в эритроцитах и цАМФ, определяемых после проведенного лечения

— прямая корреляционная зависимость  
 - - - обратная корреляционная зависимость

Результаты следующего этапа работы явились подтверждением сделанных выводов. Определялось содержание циклических нуклеотидов в лимфоцитах у больных бронхиальной астмой, которые не принимали глюкокортикоидные гормоны (I группа) и в лечении которых использовались эти препараты (II группа). Содержание цАМФ у больных обеих групп значимо не отличалось от такового в контроле ( $p > 0,05$ ), хотя имелась тенденция к снижению этого показателя у больных II группы. В обеих группах выявлено статистически значимое повышение цАМФ по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Отмечена высокая обратная корреляционная зависимость между цАМФ и внутриклеточным натрием, которые определяли после проведенного лечения. Так, в I группе она составила  $-0,92$  ( $p < 0,01$ ), а во II группе равнялась  $-0,64$

( $p < 0,05$ ). Таким образом, при повышенном содержании натрия в эритроцитах отмечается понижение содержания цАМФ. Вместе с тем, концентрация цАМФ также коррелировала с дельта  $\text{ОФВ}_1$ : в I группе  $r = 0,94$  ( $p < 0,05$ ), во II группе  $r = 0,57$  ( $p < 0,05$ ), что подтверждает вывод о возможности использовать показатель дельта  $\text{ОФВ}_1$  для оценки чувствительности бета-2-адренорецепторов (см. рис. I).

Подводя итоги результатов исследования, можно предположить, что дальнейшее изучение роли электролитного обмена в функциональной активности бета-2-адренорецепторов бронхиального дерева может оказать помощь в понимании патогенетических механизмов развития бронхиальной астмы и хронического бронхита, прогнозировать течение бронхообструктивного синдрома и осуществлять контроль за проводимой терапией.

## ВЫВОДЫ

1. По исходному уровню показателей функции внешнего дыхания пациенты БАЛТ ближе находятся к группам ХАБ и ХОБ. Та же закономерность сохраняется после проведенного лечения. Более полное восстановление чувствительности бета-2-адренорецепторов после проведенного лечения отмечалось у больных бронхиальной астмой, чем в группе хронического бронхита.

2. Общим для больных бронхиальной астмой средней тяжести течения и тяжелым течением, а также для больных хроническим обструктивным бронхитом и хроническим астматическим бронхитом является стойкое повышение содержания натрия в эритроцитах как при обострении заболевания, так и после лечения.

3. У больных бронхиальной астмой установлена обратная корреляционная связь между внутриклеточным содержанием натрия и показателем дельта  $ОФВ_1$ , который характеризует восстановление функциональной активности бета-2-адренорецепторов в результате лечения.

4. При бронхиальной астме оценка внутриклеточного содержания натрия в эритроцитах после проведенного лечения может быть использована для прогнозирования обратимости обструктивного синдрома, а именно при величине этого показателя равной норме прогнозируют обратимость обструктивного синдрома, а при повышении этого показателя относительно нормы — его необратимость.

5. У больных бронхиальной астмой установлена обратная корреляционная связь между внутриклеточным содержанием натрия в эритроцитах и концентрацией циклического аденозинмонофосфата, определяемых после проведенного курса лечения.

6. Одновременное исследование показателя дельта  $ОФВ_1$  и внутриклеточного натрия после проведенного лечения может явиться дополнительным критерием в дифференциальной диагностике бронхиальной

астмы и хронического обструктивного бронхита. При этом нормальное содержание натрия в эритроцитах и показатель дельта  $\text{ОФВ}_T$  более 15%, либо повышенная концентрация внутриклеточного натрия в сочетании с дельта  $\text{ОФВ}_T$  менее 15% будут свидетельствовать в пользу бронхиальной астмы.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После проведенного лечения у больных бронхиальной астмой определение внутриклеточного содержания натрия даст дополнительную информацию о чувствительности бета-2-адренорецепторов.

2. Выявленное повышение содержания натрия в эритроцитах после проведенного лечения можно рассматривать как прогностически неблагоприятный признак. Напротив, нормализация содержания натрия в эритроцитах следует расценивать как критерий восстановления чувствительности бета-2-адренорецепторов и эффективности лечения.

3. Одновременное исследование показателя дельта  $\text{ОФВ}_T$  и содержания внутриклеточного натрия может явиться дополнительным критерием в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. При этом нормальное содержание натрия в эритроцитах и показатель  $\text{ОФВ}_T$  более 15%, либо повышенное содержание натрия в сочетании с дельта  $\text{ОФВ}_T$  меньше 15% будет свидетельствовать в пользу бронхиальной астмы.

Н

СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Змачинская И.М., Мельничук В.И. Определение адренореактивности бронхов у больных бронхиальной астмой // VIII республиканского съезда терапевтов Белоруссии: Тез. докл. - Минск, 1990. - С.205.

2. Змачинская И.М. Некоторые методические подходы к оценке  $\beta$ -адренергической дисфункции у больных бронхиальной астмой // Научно-практические аспекты реабилитации инвалидов: Тез. докл. конференции (семинара). - Минск, 1991. - С.207—208.

3. Змачинская И.М. Ингаляционная проба с беротеком как фармакологическое тестирование функционального состояния бета-рецепторов больных бронхиальной астмой // 2-ая Всесоюзная конференция / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. - Гродно, 1991. - Ч.2. - С.203—204.

4. Макаревич А.Э., Змачинская И.М. Клинико-иммунологические параллели у больных хроническим бронхитом. - Минск, 1991. - 10 с. - Деп. во ВНИИМИ, № 21811.

По теме диссертации предложен "Способ прогнозирования направленности бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой" (решение о выдаче авторского свидетельства от 30.01.91 по заявке 4781654/14).

Подписано в печать 26.05.92. Формат 60x84/16. Печ. л. 1.

Заказ 112, тираж 100. Бесплатно.

Отпечатано на ротапринте МГМИ, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.