

Л.Г.Козырев, Е.К.Доценко, В.Л.Гончарова, В.Ф.Жданов

**ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕГКИМИ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

CATECHOLAMINE LUNG EXCRETION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
AND ESSENTIAL HYPERTENSION

A.G.Kozyrev, E.K.Dotsenko, V.A.Goncharova, V.F.Zhdanov

Summary

In this study the morning (9 a.m.) and evening (6 p.m.) levels of noradrenaline (NA) and dopamine (D) were investigated by spectrofluorometry in breathing condensate (BP) from 51 asthmatic patients (mean age 51.4 ± 1.5 yrs) and 13 healthy controls. 16 asthmatics had stage I of essential hypertension (EH), 15 — stage II, 20 patients had normal blood pressure. All patients were treated according to recommendations of Global initiative for asthma (*GINA*), 1993. Hypotensive drugs were not used. The evening level of NA excretion after exacerbation of bronchial asthma (BA) was significantly higher in asthmatics with stage I of EH (10.27 ± 4.50 mkg/l), than in asthmatics with stage II of EH (1.42 ± 0.58 mkg/l) and control group (0.57 ± 0.42 mkg/l), $p < 0.05$. Morning level of D excretion before asthma treatment in all asthmatics was significantly higher, than in control group, and after treatment — in asthmatics with stage I of EH only (0.307 ± 0.119 mkg/ml), $p < 0.05$.

The data obtained suggested higher catecholamine excretion in asthmatics with stage I of EH. BP investigation could give valuable information about changes in catechoamine metabolism in patients with BA and EH.

Резюме

У 51 больного бронхиальной астмой (БА) (средний возраст $51,4 \pm 1,5$ года) и 13 здоровых лиц спектрофлуорометрическим методом были проанализированы утренние (9:00) и вечерние (18:00) концентрации норадреналина (НА) и дофамина (Д) в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ). У 16 больных БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 15 — ГБ II стадии, 20 — имели нормальное артериальное давление (АД). Больные БА получали лечение в соответствии с рекомендациями *GINA*, 1993; гипотензивные препараты в плановом порядке не назначались. Состояние больных БА с ГБ I стадии характеризовалось более интенсивной вечерней экскрецией НА после курса лечения БА, $10,27 \pm 4,50$ мкг/л, по сравнению с больными БА с ГБ II

стадии, $1,42 \pm 0,58$ мкг/л, и контрольной группой, $0,57 \pm 0,42$ мкг/л ($p < 0,05$). Утреннее выделение Д легкими до начала терапии обострения БА во всех группах больных достоверно ($p < 0,05$) превышало экскрецию у здоровых. При исследовании после лечения этим характеризовались ($p < 0,05$) только больные БА с ГБ I стадии ($0,307 \pm 0,119$ мкг/мл).

Таким образом, у больных БА с ГБ I стадии наблюдается более интенсивная экскреция легкими НА и Д. Исследование конденсата влаги выдыхаемого воздуха может дать ценную информацию об изменениях в обмене катехоламинов у больных БА с сопутствующей ГБ.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой широко распространенную патологию органов дыхания, встречающуюся не менее чем у 5 % взрослого населения [1]. По данным различных исследователей, приблизительно у трети больных БА диагностируется сопутствующая системная артериальная гипертензия [2, 3]. Сочетание у пациентов нескольких патологий приводит к взаимовлиянию болезней, часто существенно меняющему клиническую картину и в значительной степени определяющему прогноз трудоспособности и жизни. В связи с этим усилия, направленные на изучение двух сочетанных патологий, представляются оправданными.

Известно, что легкие участвуют в обмене биологических активных веществ (БАВ), регулируя их уровень в циркулирующей крови путем удаления одних, синтеза и активации других соединений [4]. Целый ряд этих веществ активно влияет не только на дыхательную функцию организма, но и на легочную и системную гемодинамику, в т. ч. на уровень системного артериального давления (АД). Вместе с тем значение состояния нереспираторной функции легких у больных БА с сопутствующей системной артериальной гипертензией (САГ) изучено слабо.

Целью настоящего исследования было изучение нереспираторной функции легких у больных БА с сопутствующей САГ и с нормальным АД. Для решения этой задачи было проанализировано содержание двух БАВ — норадреналина (НА) и дофамина (Д), экскретируемых легкими и определяемых в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ). Анализ КВВВ позволяет осуществлять "неинвазивный сбор инвазивных параметров функций дыхательных путей" [5]. При изучении метаболизма биологически активных веществ в легких, в т. ч. вазоактивных, этот метод имеет определенные преимущества в сравнении с определением БАВ в периферической крови или в моче, способным дать лишь интегральный для всего организма показатель.

Был обследован 51 больной БА в фазе обострения; у 19 из них данное заболевание характеризовалось легким (персистирующим или эпизодическим) течением, у 16 — средней степенью тяжести и у 16 — тяжелым. Аллергической формой БА страдали 9 пациентов, неаллергической — 3, смешанной — 39. Средний возраст больных БА составлял $51,4 \pm 1,5$ лет, среди них было 14 мужчин и 37 женщин. У 31 больного БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ), из них у 16 — I стадии, у 15 — II стадии; 20 пациентов характеризовались нормальными показателями АД. Группы больных, сформиро-

ванные в зависимости от уровня системного АД, были сопоставимыми по степени тяжести течения БА.

Улучшение показателей проходимости дыхательных путей в результате лечения обострения БА сопровождалось заметной тенденцией к снижению АД у большинства больных с сопутствующей ГБ. Как правило, гипотензивные препараты в период обследования пациентов в плановом порядке не назначались; при выраженных повышениях АД в ряде случаев применялись разовые дозы антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Контрольная группа была представлена 13 практически здоровыми лицами.

У всех обследованных определялось содержание НА и Д в КВВВ. Для получения КВВВ использовалась система из двойной U-образной трубки с шарикообразными расширениями, погруженной в стакан со смесью воды и льда, и насадки с изгибом для исключения поступления в систему слюны. НА и Д выделялись на окиси алюминия и далее окислялись йодом с образованием флюоресцирующих комплексов. Анализ проводился на флюоресцентном спектрофотометре "Хитахи" MPF-4. Длины волн возбуждения и излучения составляли соответственно для НА 380 и 478 нм, для Д — 330 и 420 нм. Стандартная схема обследования включала в себя четыре сбора КВВВ: в утреннее время (9:45–10:00), натошак, и в вечернее (17:45–18:00), через 4 ч после обеда, в первый день госпитализации и после 2-недельного курса лечения перед выпиской. За 6 ч до начала исследования пациенты воздерживались от ингаляций β_2 -агонистов; гипотензивные препараты, парентеральные и пероральные глюкокортикостероиды, метилксантины, холинолитики отменялись за сутки.

Среднегрупповые уровни НА в КВВВ больных БА независимо от наличия сопутствующей ГБ почти во всех случаях несколько превышали показатели здоровых (табл. 1). Обращала на себя внимание более интенсивная вечерняя экскреция НА после курса лечения БА у больных с сопутствующей ГБ I стадии, $10,27 \pm 4,50$ мкг/л, по сравнению с больными с ГБ II стадии, $1,42 \pm 0,58$ мкг/л, и контрольной группой, $0,57 \pm 0,42$ мкг/л ($p < 0,05$). Утреннее выделение Д легкими до начала терапии обострения БА во всех группах больных достоверно ($p < 0,05$) превышало экскрецию у здоровых. При исследовании после лечения этим характеризовались ($p < 0,05$) только больные БА с ГБ I стадии ($0,307 \pm 0,119$ мкг/мл).

Данный факт, вероятно, косвенно отражал тенденцию, заметную и до лечения, к большей экскреции Д пациентами с сопутствующей ГБ I стадии по сравне-

нию с больными БА с ГБ II стадии и больными БА с нормальным АД, а также снижение средних концентраций этого вещества в КВВВ на фоне терапии БА, особенно у пациентов с ГБ II стадии ($p > 0,05$). Анализ количеств Д в КВВВ утром до начала лечения показал у больных БА с нормальным АД умеренную положительную корреляцию между уровнем этого вещества и величинами АД во время сбора КВВВ — систолического ($AD_{\text{сист.}}$), $r = 0,41$, $p < 0,05$, и диастолического ($AD_{\text{диаст.}}$), $r = 0,51$, $p < 0,01$. В случае сопутствующей ГБ I стадии связь между вечерней концентрацией Д и $AD_{\text{диаст.}}$ во время сбора КВВВ имела отрицательное значение, $r = -0,47$, $p < 0,05$ (для утренней порции $p > 0,05$). Напротив, у больных БА с ГБ II стадии корреляционная зависимость при сопоставлении уровня Д утром до начала лечения и соответствующего $AD_{\text{диаст.}}$ во время сбора КВВВ была положительной, $r = 0,65$, $p < 0,01$; вечером до начала лечения отмечалась связь Д с $AD_{\text{сист.}}$, $r = 0,84$, $p < 0,01$, и $AD_{\text{диаст.}}$, $r = -0,82$, $p < 0,01$, вечером после лечения — только с $AD_{\text{сист.}}$, $r = 0,54$, $p < 0,05$. Поиск корреляционных связей между показателями проходимости дыхательных путей и соответствующими концентрациями БАВ в КВВВ в группах больных

БА, различавшихся по уровню АД, не привел к достоверным результатам. По-видимому, изменения метаболизма дофамина и его экскреции легкими у больных БА с САГ играют роль преимущественно в регуляции АД, а на состояние обструкции бронхов влияют в меньшей степени.

Определенный интерес представлял вопрос о связях выделяемых легкими БАВ (норадреналина и дофамина) между собой. В ряде случаев была выявлена достоверная корреляционная связь между концентрациями в КВВВ НА и Д (табл. 2). У пациентов с нормальным АД она была более стойкой, т. к. отмечалась при исследованиях и до, и после лечения обострения БА. У больных БА в случае сопутствующей ГБ данная зависимость была значимой только перед началом лечения, причем при ГБ II стадии коэффициенты корреляции были чуть выше. Кроме того, у больных БА с сопутствующей ГБ величина коэффициентов корреляции при вечерних исследованиях КВВВ была несколько больше, по сравнению с утренними.

Возможно, что отмеченная у больных БА с сопутствующей ГБ I стадии тенденция к более интенсивной по сравнению с другими группами экскреции НА легкими отражает повышенную концентрацию этого вещества в плазме. Умеренное увеличение содержания катехоламинов в плазме характерно для больных с начальными стадиями ГБ [6]. Отчетливая тенденция к более интенсивной экскреции НА у больных БА с ГБ I стадии сочеталась с более выраженными дневными колебаниями АД в этой группе.

Считается, что содержание катехоламинов в организме влияет на степень вариабельности АД [7]. Больные БА с сопутствующей ГБ I стадии характеризовались тенденцией к более интенсивному по сравнению с другими группами выделению Д. Косвенно

Таблица 1

Содержание НА и Д в КВВВ у обследованных лиц, $M \pm m$

Группа больных БА	Время измерения	До лечения	После лечения
Норадреналин (мкг/л)			
с ГБ I стадии	Утро	$7,35 \pm 3,21$	$4,83 \pm 2,22$
	Вечер	$5,04 \pm 2,12$	$10,27 \pm 4,50^{**}$
с ГБ II стадии	Утро	$3,09 \pm 1,43$	$1,07 \pm 0,50$
	Вечер	$2,73 \pm 1,36$	$1,42 \pm 0,58^{**}$
с нормальным АД	Утро	$3,64 \pm 1,26$	$2,57 \pm 1,05$
	Вечер	$3,34 \pm 1,06$	$3,59 \pm 1,68$
Контрольная группа	Утро	$1,36 \pm 0,72$	
	Вечер	$0,57 \pm 0,42$	
Дофамин (мкг/мл)			
с ГБ I стадии	Утро	$0,671 \pm 0,224^*$	$0,307 \pm 0,119^*$
	Вечер	$0,329 \pm 0,140$	$0,360 \pm 0,189$
с ГБ II стадии	Утро	$0,375 \pm 0,131^*$	$0,182 \pm 0,086$
	Вечер	$0,497 \pm 0,209$	$0,126 \pm 0,064$
с нормальным АД	Утро	$0,478 \pm 0,164^*$	$0,293 \pm 0,127$
	Вечер	$0,263 \pm 0,099$	$0,324 \pm 0,116^*$
Контрольная группа	Утро	$0,055 \pm 0,034$	
	Вечер	$0,032 \pm 0,022$	

Примечание: * — достоверность различий между группами больных БА и контрольной группой; ** — между группами обследованных больных БА, $p < 0,05$.

Группа больных БА	Время измерения	До лечения	После лечения
Все	Утро	$r = 0,70$	$r = 0,52$
	Вечер	$r = 0,87$	$r = 0,58$
с ГБ I стадии	Утро	$r = 0,69$	—
	Вечер	$r = 0,90$	—
с ГБ II стадии	Утро	$r = 0,79$	—
	Вечер	$r = 0,95$	—
с нормальным АД	Утро	$r = 0,74$	$r = 0,71$
	Вечер	$r = 0,70$	$r = 0,69$
Контрольная группа	Утро	—	—
	Вечер	$r = 0,79$	

Примечание: указанные корреляционные связи статистически достоверны, $p < 0,01$.

это подтверждалось отсутствием у этих больных достоверного снижения концентрации Д в КВВВ на фоне лечения. Такие результаты соотносятся с данными об увеличении у больных БА с сопутствующей ГБ содержания Д в плазме [2]. У лиц с начальными стадиями ГБ наряду с повышением концентрации Д в плазме описывается усиление его мочевой экскреции [8]. В этой связи выделение легкими дополнительных количеств Д могло являться у больных БА с сопутствующей ГБ I стадии своеобразной защитной реакцией. Слишком высокие концентрации Д в плазме приводили бы, очевидно, к усилению образования НА, о чем свидетельствует отрицательная корреляционная связь между концентрацией Д в КВВВ и уровнем АД в момент сбора материала. У больных БА с ГБ II стадии и здоровых лиц содержание Д в плазме по сравнению с больными ГБ I стадии снижается. Возможно, вследствие этого выделение данного вещества легкими больных БА с нормальным АД и больных с сопутствующей ГБ II стадии было также менее интенсивным. Более того, потеря организмом Д, одного из важнейших гипотензивных факторов, могла сопровождаться в этих группах подъемом АД, что иллюстрировалось наличием положительной корреляционной зависимости между уровнем Д в КВВВ и величинами АД в момент сбора материала. Другим объяснением отрицательной корреляционной связи между концентрацией Д в КВВВ и уровнем АД в момент сбора материала у больных БА с ГБ I стадии могло быть повышенное образование в организме НА, в пользу чего свидетельствуют высокие концентрации последнего в КВВВ. На фоне вторичного уменьшения уровня Д в плазме и, соответственно, в КВВВ цифры АД у таких больных за счет прогипертензивного эффекта НА могли возрастать.

Заслуживает внимания обнаруженная положительная корреляция между экскрецией НА и Д. Наиболее устойчивой она была в группе больных БА с нормальным АД и до, и после лечения обострения БА. Возможно, что адекватный прирост синтеза Д у этих больных в случае увеличения образования НА являлся одним из условий поддержания уровня АД в пределах физиологических границ. У больных БА с сопутствующей ГБ этот механизм, напротив, функционировал только до начала лечения, т. е. в

период максимального повышения АД. В литературе описывается корреляционная связь между мочевой экскрецией НА и Д у больных ГБ [9]. По мере снижения уровня АД возможность гипотензивного эффекта дофаминергической системы, вероятно, уменьшалась.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что обмен катехоламинами у больных БА в определенной мере зависит от наличия сопутствующей ГБ и ее стадии. В особенности выделение легкими НА и Д изменяется у пациентов с начальной стадией развития ГБ. Исследование КВВВ может дать ценную информацию об изменениях в обмене катехоламинами у больных БА с сопутствующей ГБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Предисловие к книге "Бронхиальная астма". В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 3-9.
2. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1993.
3. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1998.
4. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких при воспалении в легких и бронхах. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998. 175-193.
5. Winsel K., Becher G., Beck E. et al. Leukotrienes in breathing condensate released during bronchial challenge test. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl.19): 2330.
6. Kopin I.J. Plasma levels of catecholamines and dopamine- β -hydroxylase. In: Trendelenburg U., Veiner N., eds. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer-Verlag; 1989; 90: Catecholamines. Pt.2; 211-275.
7. Parati G., Di Rienzo M., Ulian L. et al. Clinical relevance of blood pressure variability. J. Hypertens. 1998; 16 (suppl.3): S25-S33.
8. Kuchel O. Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. J. Hum. Hypertens. 1999; 13 (9): 605-615.
9. Saito /., Itsuji S., Takeshita E. Increased urinary dopamine excretion in young patients with essential hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 1994; 16 (1): 29-39.