

Л.Д.Тодоріко

КАТЕХОЛАМІНДЕПОНУЮЧА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З РІЗНИМИ ПАТО- ГЕНЕТИЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Кафедра госпітальної терапії і клінічної фармакології (зав. - проф. М.Ю. Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У хворих на бронхіальну астму є значно зниженою катехоламіндепонуюча функція еритроцитів. Найбільш глибокі зміни спостерігаються у хворих зрілого віку з адренергічним дисбалансом. При атопічному варіанті перебігу зв'язування катехоламінів еритроцитами є збільшеним. Виявлено зміни не тільки у зниженні кількості катехоламінів, що припадає на один "середній" еритроцит, а й у гетерогенності захоплення їх клітинами. Між основними показниками функції зовнішнього дихання і кількістю катехоламінів, що припадає на один еритроцит, встановлений тісний корелятивний зв'язок.

Ключові слова: еритроцит, бронхіальна астма, катехоламіни, катехоламіндепонуюча функція.

Вступ. Останнім часом бронхіальна астма (БА) розглядається як результат патології мембрано-рецепторного комплексу, розбалансованість у системі якого служить сигналом для надходження у кров підвищеної кількості катехоламінів і глюкокортикоїдів, що відносяться до системи контролю гомеостазу [9,11,14]. В організмі існує еритроцитарна система депо і транспорту катехоламінів (КА). Однак до цього часу залишаються нез'ясованими тонкі механізми і конкретна роль складових елементів крові в гуморальному шляху регуляції обмінних процесів і порушень рецепторних функцій мембран. Кількісні та якісні зміни в наповненні еритроцитів включеннями катехоламінів можуть бути спричинені біологічно активними речовинами, в тому числі і продуктами інтенсифікації процесів вільно-радикального окиснення ліпідів, які призводять до порушення фізико-хімічних, морфофункціональних властивостей мембран, а отже їх рецепторної функції [2].

Мета дослідження. Вивчити стан мембрано-рецепторного комплексу еритроцитів, специфіки змін захоплення та вивільнення ними катехоламінів при різних клініко-патогенетичних варіантах перебігу бронхіальної астми.

Матеріал і методи. Дослідження катехоламіндепонуючої функції еритроцитів проводили за допомогою цитохімічного методу: визначали кількість КА в одному „пересічному“ еритроциті шляхом морфометричного аналізу [6].

Обстежено 50 хворих на БА з різними клініко-патогенетичними варіантами перебігу захворювання (в тому числі з адренергічним дисбалансом та глюкокортикоїдною недостатністю). Переважав середньо-тяжкий перебіг захворювання 3-4 ступеня тяжкості з тривалістю недуги більше 10 років і наявністю дихальної недостатності II ступеня. В обстежуваній вибірці домінували пацієнти зрілого віку. Обстежено 22 практично здорові особи, які склали контрольну групу (група 1).

Нами виділено 5 груп обстежуваних залежно від патогенетичного варіанту перебігу БА: група 2 - хворі на БА з інфекційно-залежним варіантом (12 чол.); група 3 - хворі на БА з атопічним варіантом (11 чол.); група 4 - хворі на БА з адренергічним дисбалансом (10 чол.); група 5 - хворі на БА з глюкокортикоїдною недостатністю (9 чол.); група 6 - хворі на БА з холінергічним варіантом (8 чол.).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів проведеного нами дослідження показав, що катехоламіни в еритроцитах здорових осіб визначаються у вигляді включень чорного кольору (гранули, везикули). У 94% червонокривців виявляються глибокі у вигляді дрібної і середньої зернистості. У деяких випадках спостерігалася наявність великих включень паличкоподібної форми або скупчень, які займали більше половини об'єму еритроцита. При цьому структура, форма і діаметр червонокривців не відрізнялися від норми.

Результати проведеного дослідження стану катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів залежно від варіанта клінічного перебігу захворювання подані в таблиці.

У хворих на БА з атопічним варіантом перебігу (гр. 3) спостерігається вірогідне зменшення у 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту КА в одному еритроциті у порівнянні з групою практично здорових осіб. При цьому виявлена тенденція до розташування

Вміст катехоламінів в одному середньому еритроциті у хворих на бронхіальну астму залежно від варіанта клінічного перебігу захворювання (M±m)

Показники	Група 1 (n=22)	Група 2 (n=12)	Група 3 (n=11)	Група 4 (n=10)	Група 5 (n=9)	Група 6 (n=8)
Вміст катехоламінів в 1 еритроциті (КДЕ, у.о.)	2,61±0,01	1,66±0,03 */**/**	1,98±0,02 */**	1,21±0,12 */**	1,54±0,02 */**	2,25±0,14 */**

Примітка. * - відмінності вірогідні по відношенню до групи 1 ($p < 0,05$); ** - відмінності вірогідні по відношенню до групи 4 ($p < 0,05$); *** - відмінності вірогідні по відношенню до групи 6 ($p < 0,05$).

гранул ближче до мембрани клітини, збільшення кількості еритроцитів малого діаметра (мікроцити). У 11% червонокривців включення КА розташовувались у вигляді скупчень, які займали 1/3 об'єму клітини. При цьому порушення резерву КА в еритроцитах у вигляді повністю зафарбованих червонокривців (1%) або наполовину заповнених включеннями клітин (10%) можуть викликати формування ехіноцитів у вигляді шипуватих клітин (10%). Вони, у свою чергу, ймовірно, спричиняють появу гемомікроциркуляторних порушень [1,3,13].

При atopічному механізмі розвитку захворювання нами встановлені зміни морфофункціонального стану мембран еритроцитів у вигляді зниження здатності їх до агрегації [10], що супроводжується зростанням кількості червонокривців малого діаметра. Такий перерозподіл еритроцитів по діаметру в системі еритроциту у хворих на БА з atopічним варіантом, особливо в юнацькому віці, може збільшувати швидкість насичення Hb киснем, оскільки розміри еритроцитів відіграють важливу роль для транспорту кисню [7]. Подібні зміни червоних кров'яних тілець можуть розглядатися як адаптаційний механізм, який створює оптимальні умови для функціонування мембрано-рецепторного комплексу в умовах порушення мікроциркуляції і наростання явищ тканинної гіпоксії, обумовлених збільшенням інтенсивності процесів ліпопероксидації і дисбалансом системи протирадикального захисту. Тому, вірогідно atopічна бронхіальна астма характеризується легшим перебігом і порівняно повільним розвитком ускладнень у вигляді легеневої гіпертензії та легеневого серця [3,8,9].

При аналізі вмісту КА в еритроцитах хворих на БА з інфекційно-залежним варіантом перебігу захворювання встановлено вірогідне зниження цього показника стосовно норми у 1,5 раза ($p < 0,05$). Водночас спостерігалася тенденція до розташування гранул ближче до мембрани еритроцита, багато гранул були блідими, напівпорожніми, траплялися поодинокі стоматоцити (2%), нечіткі еритроцити (ймовірно, деякі з них, проходячи через стадію сфероцитозу, втратили частину мембрани), червонокривці без включень КА – у 12% випадків.

У хворих на БА з вираженим адренергічним дисбалансом виявлений найнижчий вміст КА в еритроцитах. Стосовно групи практично здорових осіб цей показник зменшувався у 2,15 раза ($p < 0,05$), групи 3 – у 1,37 раза ($p < 0,05$); групи хворих на БА з глюкокортикоїдною недостатністю – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Характерним є те, що трапляється велика кількість гемолізованих, зруйнованих еритроцитів, частина яких є дрібними, з фрагментованими мембранами. Більшість еритроцитів (52%) містять включення КА у вигляді неінтенсивно забарвлених 1-2 гранул та дрібного пилоподібного їх вмісту. Зростає кількість еритроцитів, які не дали забарвлення на КА (до 21%), виявляються у більшій кількості і ?-форми клітин (до 7%).

Цікавим виявилось дослідження вмісту КА в еритроцитах пацієнтів з глюкокортикоїдною недостатністю, при якій, як виявилось, ступінь вираженості мембрано-рецепторних порушень, у порівнянні з іншими групами хворих, не є максимально вираженим. Так, вміст КА у хворих групи 5 був знижений у 1,6 раза у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$) та виявився у 1,2 раза вищим стосовно групи хворих з вираженим адренергічним дисбалансом ($p < 0,05$). Очевидно, такі відмінності можуть бути пов'язані зі здатністю глюкокортикоїдів стимулювати експресію рецепторних глікопротеїнів клітинних мембран. Кількість клітин, які містили включення КА становила 78%, а самі включення були дрібними

везикулами. Траплялись і паличкоподібні глибоки, які розташовувалися біля мембрани червонокривця (4,9%). Збільшився відсоток клітин, які не давали забарвлення на КА (10%).

Якщо ж аналізувати вміст КА у хворих на БА з переважанням холінергічного механізму розвитку бронхоспазму, варто зазначити наявність клітин, які були переповнені включеннями у вигляді глибок, гранул і еритроцитів, які не давали забарвлення на КА. При цьому середній вміст КА в одному еритроциті складав $2,25 \pm 0,14$ у.о., що на 16% менше за відповідні показники у групі практично здорових осіб і в 1,8 раза вище ($p < 0,05$) стосовно аналогічних даних у хворих на БА з вираженим адренергічним дисбалансом. Це, можливо, пов'язано з механізмом розвитку холінергічного варіанта БА, що супроводжується порушеннями метаболічної функції легень по відношенню до ацетилхоліну, збільшенням його вмісту [11,12]. Не виключена можливість дефекту інгібіторних мускаринових рецепторів [12]. Виражена ваготонія, що призводить до збудження ацетилхолінових рецепторів, і блокада β -адренорецепторів, яка підвищує холінергічну чутливість, спричиняють бронхоспазм. Підвищений тонус гладеньких м'язів повітряношляхів, пов'язаний, в основному, з дією не ацетилхоліну, а інших бронхоконстрикторних речовин, що і спричиняє недостатньо ефективне функціонування мембрано-рецепторного комплексу.

Отже, при БА, залежно від варіанта клінічного перебігу захворювання, спостерігаються зміни стану катехоламіндепонуючої функції еритроцитів (і можливо, кон'югації, вивільнення). Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які вивчали стан адренорецепції еритроцитів іншими методами [1,5,7,12].

Між основними показниками функції зовнішнього дихання у хворих на БА і кількістю КА в у.о. в одному середньому ("пересічному") еритроциті встановлена також негативна кореляційна залежність між кількістю КА в у.о. в одному еритроциті та ОФВ₁ ($r = -0,567$, $p < 0,05$) і ЖЄЛ ($r = -0,498$, $p < 0,05$).

Таким чином, розвиток патологічних процесів при БА супроводжується змінами катехоламіндепонуючої функції еритроцитів. Виявлена при цьому різнонаправленість у зв'язуванні КА еритроцитами у хворих на БА обумовлена різними патогенетичними механізмами розвитку захворювання. Незбалансованість процесу адренорецепції на рівні клітини супроводжується морфофункціональними змінами мембран червонокривців, що призводить до порушень мікроциркуляції і свідчить про серйозне порушення β_2 -адренорецепторної функції і функціональну неповноцінність мембрано-рецепторного комплексу клітин, особливо при вираженому адренергічному дисбалансі у перебігу БА, що може свідчити про комбінацію дефекту β_2 -адренорецепції вродженого і набутого характеру.

Висновок. У хворих на бронхіальну астму є значно зниженою катехоламіндепонуюча функція еритроцитів. Найбільш виражені зміни спостерігаються у хворих зрілого віку з адренергічним дисбалансом. При атопічному варіанті захворювання в осіб юнацького віку зв'язування катехоламінів еритроцитами є збільшеним.

Література. 1. *Бронхиальная астма* / Под ред акад. А.Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997. - Т. 1. - 432 с. (Т.2. - 400 с.). 2. *Болевич С., Даниляк И.Г., Коган А.Х.* Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. - 1995. - № 11. - С. 6-18. 3. *Дудка П.Ф.* Роль нарушения морфофункциональной стабильности эритроцитов та реологического статуса крови в патогенезе легенево-сердечной недостаточности у хворих на хронічний бронхіт // Укр. пульмонол. ж. - 1996. - № 3. - С. 43-46. 4. *Каломосць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І., Чурсіна Т.Я.* Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення. шляхи корекції / За ред. проф. М.Ю. Коломойця. - Чернівці, 1998. - С. 185-193. 5. *Макаревич А.Э.* Заболевания органов дыхания. - Минск: Высшая школа, 2000. - 363 с. 6. *Мардарь А.И., Кладиенко Д.П.* Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах // Лаб. дело. - 1986. - № 10. - С. 586-588. 7. *Моисеева О.И.* Транспорт кислорода кровью (роль эритроцитов) // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. - 1989. - № 1. - С. 93-103. 8. *Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Гончар М.Н.* Роль мембранных изменений в патогенезе дыхательной недостаточности // Укр. пульмонол. ж. - 1994. - № 2. - С. 29-32. 9. *Погомий Н.Н.* Метаболические изменения при бронхиальной астме и методы лабораторной диагностики. - М., 1999. - 358 с. 10. *Тодоріко Л.Д., Христич Т.М.* Возможности фармакологической коррекции ербісолом порушень морфофункціонального стану та катехоламіндепонуючої функції еритроцитів при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих похилого віку // Укр. пульмонол. ж. - 2001. - № 4. - С. 67-69. 11. *Федосеев Г.Б.* Механизмы обструкции бронхов. - Санкт-Петербург, 1995. - 269 с. 12. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1998. - 512 с. 13. *Liu X.P., Dong J.* The role of cytokines in extrinsic asthma // Eur. resp. J. - 1998. - V.6, Suppl. 17. - P. 2049. 14. *Weis H.J.* Platelet physiology and abnormalities of platelet function // N. Engl. J. Med. - 1998. - № 293. - P. 531-537.

**ERYTHROCYTIC CATECHOLAMINE-DEPOSITING FUNCTION IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT PATHOGENETIC VERSIONS OF
THE DISEASE COURSE**

L.D. Todoriko

Abstract. The erythrocytic catecholamine-depositing function is considerably diminished in patients with bronchial asthma. The most profound changes are observed in patients of mature age with adrenergic imbalance. Catecholamine binding by erythrocytes is increased with the atopic version of the clinical course. Changes have been revealed not in a reduction of the number of catecholamines per one "average" erythrocyte, but also in the heterogeneity of their capture by cells. A close correlation has been established between the basic indices of external respiration and the number of catecholamines distributed per one erythrocyte.

Key words: erythrocyte, bronchial asthma, catecholamines, catecholamine-depositing function.

Bucovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 18.01.2002 року