

21. *Pedersen S.* Inhalers and nebulizers: which to choose and why // *Respir. Med.*— 1996.— Vol.90.— P.69—77.
22. *Petty T.L.* Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Textbook of Critical Care* / Eds W.C Shoemaker et al.— Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1989.— P.558—565.
23. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— Suppl.16.— P.5—40.
24. *Rees P.J.* Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary diseases // *Eur. Respir. Mon.*— 1998.— Vol.3, № 7.— P.135—149.
25. *Scorodin M.S.* Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. intern. Med.*— 1993.— Vol.153.— P.814—828.
26. *Siefkin A.D.* Optimal pharmacologic treatment of the critically ill patients with obstructive airways disease // *Amer. J. Med.*— 1996.— Vol.100.— Suppl.1A.— P.54S—61S.
27. *Turner J.R., Corkery K.J., Eckman D.E. et al.* Equivalence of continuous flow nebulizer and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction // *Chest.*— 1988.— Vol.93.— P.476—481.
28. *Tveskov C., Djurhuus M.S., Klitgaard N.A.H., Egstrup K.* Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during β_2 -adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects // *Ibid.*— 1994.— Vol.106.— P.1654—1659.
29. *Ziment I.* The β_2 -agonist controversy // *Ibid.*— 1995.— Vol.107.— Suppl.— P.198S—205S.

Поступила 14.01.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.248+616.24-036.12]-053.2-092

Ю.Б.Белюсов, С.В.Лукьянов, Е.В.Середа, А.С.Духанин, О.Ф.Лукина, В.И.Сахнин

ПУРИНОВЫЕ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Российский государственный медицинский университет, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

PURINE AND GLUCOCORTICIDS RECEPTORS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC
BRONCHO-PULMONARY DISEASES ACCOMPANIED BY BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

Yu.B.Belousov, S.V.Lukjanov, E.V.Sereda, A.S.Dukhanin, O.Ph.Lukina, V.I.Sakhnin

Summary

Using radioligand method has allowed to find out that the children suffering from bronchial obstructive diseases demonstrate the purine receptors disorders expressed in increase A_1/A_2 receptors ratio. This ratio is reliably higher in bronchial asthma children than in children with asthmatic or recurrent bronchitis, chronic pneumonia and *Kartagener's* syndrome as well as in adult bronchial asthmatic patients. Children with *Kartagener's* syndrome have reduction in binding ability of glucocorticoid receptors and compensatory increase in their concentration. Theophylline therapy leads to decrease of A_1/A_2 receptors ratio. This fact correlates to the improvement in the value of forced expiratory volume for 1 second.

Резюме

С использованием радиолигандного метода обнаружено, что у детей с бронхообструктивными заболеваниями отмечаются нарушения пуриновой рецепции, выражающиеся в повышении соотношения количества A_1/A_2 рецепторов. У детей с бронхиальной астмой это соотношение достоверно выше, чем у детей с астматическим или рецидивирующим бронхитом, хронической пневмонией и синдромом Картагенера и у взрослых больных бронхиальной астмой. У детей с синдромом Картагенера отмечается снижение связывающей способности глюкокортикоидных рецепторов и компенсаторное увеличение их концентрации. Терапия теофиллином приводит к снижению соотношения количества A_1/A_2 рецепторов. Этот факт коррелирует с возрастанием объема форсированного выдоха за первую секунду.

Дисфункция клеточных рецепторов является одной из основных причин гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме (БА) [4]. В регуляции тонуса бронхов большое значение имеет, в частности, состояние пуриновой и глюкокортикоидной рецепции [3].

Как известно, аденозин активирует как A_1 -, так и A_2 -пуриновые (аденозиновые, ксантиновые) рецепторы. Стимуляция A_1 -рецепторов приводит к уменьшению внутриклеточного содержания цАМФ, повышению уровня ионов кальция в цитоплазме и бронхокон-

стрикции. Стимуляция A_2 -рецепторов вызывает противоположный эффект. Таким образом, тонус гладкой мускулатуры бронхов зависит от соотношения количества и чувствительности A_1 - и A_2 -рецепторов [8].

Чувствительность (сродство, аффинность) рецепторов к эндогенному лиганду (аденозину) или фармакологическому препарату характеризуется константой диссоциации (КД) и представляет собой стабильную для каждого индивидуума, генетически детерминированную величину. Чем ниже ее значение, тем больше сродство (связь). Отношение концентрации A_1 -рецепторов (A_1V_{\max}) к концентрации A_2 -рецепторов (A_2V_{\max}) на поверхности клетки (лимфоцита) у здоровых взрослых людей составляет 0,09—0,11.

Как показали обследования взрослых больных БА [7], при этом заболевании соотношение A_1V_{\max}/A_2V_{\max} увеличено в среднем до 0,14, преимущественно за счет снижения концентрации A_2 -рецепторов. Кроме того, отмечено снижение прироста стимулированного аденозин уровня цАМФ. Т.е. у больных с БА преобладают эффекты возбуждения A_1 -рецепторов, поэтому у них легко возникает бронхоспазм. Зависимости состояния пуриновых рецепторов от формы и тяжести заболевания не обнаружено. Однако следует учесть, что исследования выполнялись в период ремиссии.

Функция коры надпочечников у больных БА имеет существенные различия в зависимости от формы, тяжести, длительности и фазы заболевания. Секреция глюкокортикоидов может быть нормальной, сниженной, реже повышенной [2]. Эффективность системного или ингаляционного применения глюкокортикоидов при БА также различна. Особую проблему представляет собой формирование и преодоление стероидозависимости, т.е. чувствительность тканей к глюкокортикоидам и потребность в них при БА существенно отличаются у разных больных. Это могло бы быть связано с состоянием глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), через которые опосредуется действие глюкокортикоидов на клетку. Обследования взрослых больных БА вне обострения [1] не выявили у них значимых изменений количества ГКР. Лишь у отдельных больных БА по мере нарастания тяжести заболевания определялось снижение числа (V_{\max}) ГКР и индекса связывания, а также увеличение КД (снижение чувствительности к кортизолу).

Одними из самых распространенных лекарственных средств, применяемых для купирования и профилактики приступов БА, являются препараты теофиллина. В последние годы установлено, что основной механизм бронходилатирующего действия теофиллина состоит в том, что он является конкурентным антагонистом аденозина, т.е. блокатором пуриновых рецепторов [10]. Применение теофиллина (в виде препарата пролонгированного действия теопэка) в течение 3 недель у взрослых больных БА приводило к снижению количества A_1 - и повышению количества A_2 -рецепторов [7], а также к увеличению количества ГКР [1], что коррелировало с клинической эффективностью терапии. Продолжительность курса лечения основывалась на данных, согласно которым минимальный период, в

течение которого происходят изменения в состоянии рецепции, составляет 14—21 день [11].

У детей с БА состояние пуриновой и глюкокортикоидной рецепции до настоящего времени не изучено. У больных с другими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (БОС), подобных исследований также не проводилось. Однако ранее нами было установлено, что в генезе БОС при хронической пневмонии у детей определенное место занимает бронхоспазм [9]. В связи с этим остается ряд нерешенных вопросов: являются ли нарушения пуриновой рецепции специфичными для БА или они сопряжены с бронхоспастическим синдромом любого генеза, являются ли они аналогичными в детском возрасте или развиваются позднее (у взрослых), имеются ли у детей с БА или другими бронхообструктивными заболеваниями нарушения глюкокортикоидной рецепции, оказывают ли препараты теофиллина влияние на состояние рецепторного аппарата у детей с БА или другими бронхообструктивными заболеваниями. Таким образом, проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Целью нашей работы явилось исследование состояния пуриновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с БА и другими хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися БОС, и влияния на нее терапии теофиллином.

Клинические наблюдения включали 100 детей в возрасте от 4 до 14 лет, в том числе 25 больных БА, 12 — с астматическим бронхитом (АБ), 16 — с рецидивирующим бронхитом (РБ), 35 — с хронической пневмонией (ХП), 10 — с синдромом Картагенера (СК) и 2 здоровых детей. 17 детей с БА были обследованы в период обострения, а 8 детей с БА — в период клинико-функциональной ремиссии. 28 детей с другими бронхолегочными заболеваниями (3 — с АБ, 7 — с РБ, 18 — с ХП) были обследованы на фоне БОС с элементами бронхоспазма (удлиненный выдох, сухие хрипы, нарушение проходимости мелких бронхов по данным флуометрии, положительная проба с β_2 -адреномиметиком). 35 детей с такой же патологией (9 — с АБ, 9 — с РБ, 17 — с ХП) были обследованы при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции.

Всем детям проводилось исследование клинического статуса, функции внешнего дыхания (ФВД) и состояния пуриновой и глюкокортикоидной рецепции.

У 34 больных с БОС в течение 2—4 недель применялся препарат теофиллина пролонгированного действия “теотард” (фирма КРКА, Словения) по 0,2 г 2 раза в день. У 19 из них после лечения теотардом одновременно с клиническим и функциональным обследованием выполнено повторное исследование пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов.

Показатели ФВД определялись по кривой поток-объем форсированной жизненной емкости легких на приборе “Мастер-Скрин” (фирма “Erich Jaeger”, Германия).

За 3 дня до исследования рецепторов назначалась гипоксантиновая диета (исключались чай, кофе, какао, шоколад) и отменялись лекарства, содержащие ксан-

СУМАМЕД® — три легких шага

(азитромицин дигидрат)

Состав и лекарственная форма. Азитромицин дигидрат выпускается в виде таблеток по 125 мг N6 и по 500 мг N3, капсул 250 мг N6, порошка для приготовления суспензии, содержащей 100 мг/5 мл (20 мл) N1 или 200мг/5мл (20 мл и 30 мл) N1.

Фармакологические свойства: представитель новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Подавляет биосинтез белков микроорганизма, связываясь с 50S-субъединицей рибосомы. Активен в отношении ряда грамположительных (исключая бактерии, устойчивые к эритромицину), грамотрицательных микроорганизмов и внутриклеточных микроорганизмов (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocitogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*).

Фармакокинетика. При приеме внутрь сумамед хорошо всасывается и быстро распределяется по всему организму, достигая в тканях высоких концентраций. Обладает длительным периодом полувыведения и медленно выделяется из тканей. Указанные свойства определяют возможность однократного приема препарата в сутки в течение 3 дней. Хорошее проникновение внутрь клеток и накопление в фагоцитах, с помощью которых азитромицин транспортируется к месту инфекции, способствует повышению эффективности азитромицина.

Выделяется в основном с желчью в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками.

Показания к применению:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции, передающиеся половым путем.

Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

Способ применения и дозы. Сумамед применяется перорально 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды (одновременный прием с пищей снижает всасываемость азитромицина).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (исключение — хроническая мигрирующая эритема):

- взрослым — 500 мг ежедневно в течение 3 дней;
- детям — суспензия 10 мг/кг массы тела, таблетки по 125 мг:

- детям от 10 до 20 кг — 1 таблетка в день;
- детям от 21 до 30 кг — 2 таблетки (250 мг) однократно. Курс лечения — 3 дня;

Детям с массой свыше 45 кг назначают дозы, рекомендованные для взрослых.

Хроническая мигрирующая эритема: 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг массы тела в 1-й день, затем по 10 мг/кг массы тела со 2-го по 5-й день. В случае пропуска приема 1 дозы препарата следует пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 часа.

Заболевания, передающиеся половым путем: 1000 мг одновременно.

Предостережения при приеме и взаимодействия с другими препаратами:

- с осторожностью назначать детям с тяжелыми нарушениями функции почек и печени;
- соблюдать интервал (не менее 2 часов) между приемом препарата и антацида,
- обращать внимание на одновременный прием препарата с теофиллином, терфенадином, варфарином, карбамазепином, фенитоином, триазоламом, дигоксином, эрготамином, циклоспорином, т.к. макролидные антибиотики могут усиливать эффект вышеуказанных препаратов (к настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдались).

В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P-450.

Побочное действие. Побочные реакции встречаются редко (со стороны ЖКТ — вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе и кожные высыпания; обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и в редких случаях нейтрофилия и эозинофилия. Измененные показатели возвращаются к границам нормы через 2—3 недели после прекращения лечения).

Передозировка. В случае передозировки азитромицина, которая при приеме макролидных антибиотиков проявляется в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса, следует вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

Срок годности и условия хранения: 3 года при комнатной температуре (15—25° С) в недоступном для детей месте.

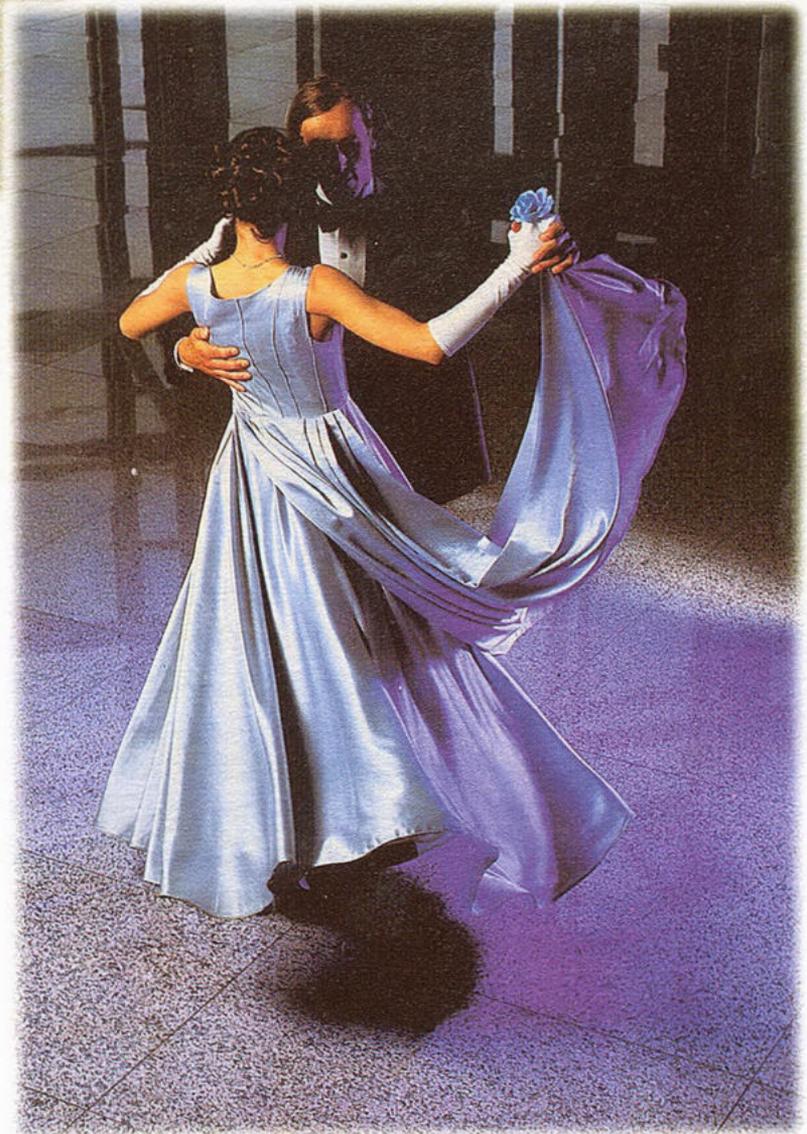
Сумамед®

азитромицин



1 - 2 - 3 Три легких шага

Единственный пероральный
антибиотик, который
принимают 1 раз в сутки
в течение только трех дней
при лечении инфекций
дыхательных путей



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ



Эреспал®

фенспирид

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
- ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОТХОЖДЕНИЯ МОКРОТЫ
- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КАШЕЛЬ
- УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОМЕТРИИ

**2 - 3 таблетки
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

113054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1

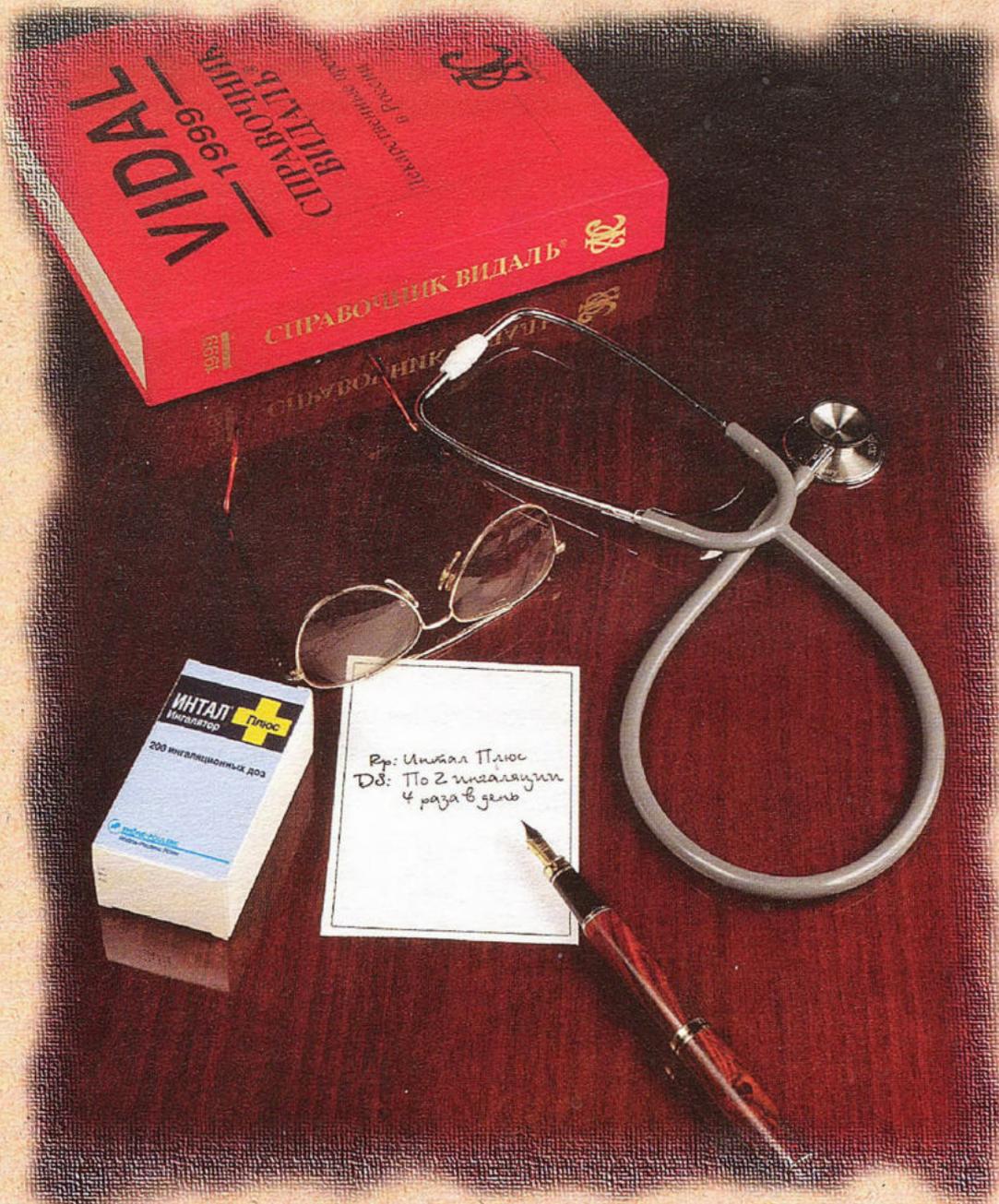
Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



Состав и форма выпуска: В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой; каждая таблетка содержит 80 мг хлоргидрата фенспирида. **Фармакологические свойства:** Эреспал устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие в бронхах, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне гистаминных H₁ рецепторов; спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов, TNF альфа, производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых также имеют бронхосуживающую активность. **Показания:** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих бронхолегочные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация:** Беременность: в клинике на настоящий момент не имеется сведений о возможном тератогенном действии Эреспала при его применении во время беременности. Но, в качестве предосторожности, применение Эреспала во время беременности не рекомендуется. **Период лактации:** Возможность проникновения препарата в молоко не изучено, из этого следует, что применение Эреспала во время кормления молоком не рекомендуется. **Побочные эффекты:** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Режим дозирования:** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день. **Срок хранения:** 3 года. **Передозировка** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. Лечение: промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.

Интал Плюс™



**УЛУЧШАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО
ВРАЧА И ПАЦИЕНТА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

**Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
иммунокорректора**

**РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:**

- **В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах**
- **В ЛОР и пульмонологической практике у взрослых: хронические ЛОР-заболевания, бронхиты, бронхиальная астма**
- **Клинически целесообразная и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств**
- **Прекрасная переносимость**
- **Отсутствие значимых побочных эффектов**



Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

119899 Москва, Воробьевы горы,
Научный парк МГУ, корпус 3
Тел.: (095) 247 6202
Факс: (095) 247 6203

тиновые производные (теофиллин, кофеин и др.). Допускалась сопутствующая терапия инталом, кетотифеном, отхаркивающими средствами.

Для оценки связывающей способности пуриновых рецепторов на лимфоцитах периферической крови применялся радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании ^3H -аденозина с немеченым аденозином. Определяли число мест связывания ($V_{\text{макс}}$) для A_1 - и A_2 -рецепторов, т.е. их количество (концентрацию) на мембранах лимфоцитов и Кд, характеризующую степень сродства аденозина к A_1 - и A_2 -рецепторам.

Исследование ГКР проводилось в той же порции крови с использованием радиолигандного метода, основанного на конкурентном связывании ^3H -кортизола с немеченым кортизолом. Определяли число мест связывания ($V_{\text{макс}}$) для ГКР или количество (концентрацию) ГКР на мембранах лимфоцитов и Кд, характеризующую степень сродства кортизола к ГКР.

В день исследования утром натощак производили забор 10 мл крови из локтевой вены в пробирку с 1 мл 2,7% раствора $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$. Для получения суспензии лимфоцитов использовали метод седиментации клеток в одноступенчатом градиенте изопак-фиколл относительной плотностью 1077—1080 (24 части 9% раствора фиколла и 10 частей 34% раствора изопака) в количестве 3 мл, на который наслаивали кровь с помощью пастеровской пипетки (Voyut, 1968). Центрифугирование проводили при 1500 g в течение 15 мин при комнатной температуре. В результате эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а взвесь мононуклеаров образовывала кольцо на границе сред "кровь—градиент". Слой плазмы отсасывали водоструйным насосом. Мононуклеарные лейкоциты ресуспендировали в среде Хенкса и дважды отмывали от примеси фиколла центрифугированием по 10 мин при 1500 g в 7—8 мл фосфатного буфера. Полученную суспензию мононуклеаров периферической крови, содержащую 90% лимфоцитов и 10% моноцитов, помещали в 10 мл HEPES-буфера ("Serva").

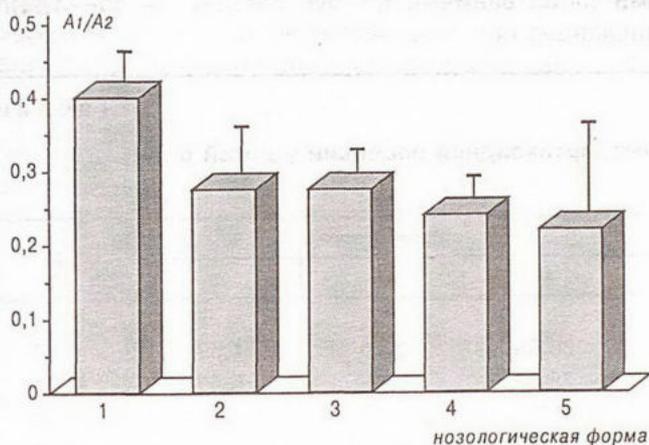


Рис. 1. Отношение количества A_1 -рецепторов к количеству A_2 -рецепторов у детей с бронхообструктивными заболеваниями.

1 — бронхиальная астма ($n=25$); 2 — астматический бронхит ($n=12$); 3 — рецидивирующий бронхит ($n=16$); 4 — хроническая пневмония ($n=35$); 5 — синдром Картагенера ($n=10$).

Для исследования специфического связывания лигандов пуриновых рецепторов с лимфоцитами в пробы, содержащие по 120 мкл суспензии клеток, вносили 10 мкл раствора меченого NECA (5'-N-этилкарбоксамидо-[8- ^3H]-аденозин) в HEPES-буфере до конечной концентрации 0,1—5 мкМ и 10 мкл немеченого аденозина или ДМРХ (3,7-диметил-1-пропаргилксантин — селективный агонист A_2 -пуриновых рецепторов) до конечных концентраций $3 \cdot 10^{-5}$ М. Пробы инкубировали в течение 30 мин при $t=37^\circ\text{C}$. Специфическое связывание ^3H -NECA вычисляли как разницу между количеством связанного клетками NECA в отсутствие и в присутствии немеченого аденозина и ДМРХ.

По окончании инкубации аликвоты проб (100 мкл) быстро переносили на фильтры GF/C "Whatman" и дважды отмывали 2 мл HEPES-буфера ($t=4^\circ\text{C}$). Фильтры высушивали при комнатной температуре и помещали во флакон со сцинтилляционной жидкостью для определения содержания меченого NECA методом жидкостной радиометрии.

Конкурентный анализ связывания ^3H -NECA клетками в присутствии различных немеченых лигандов A_2 -рецепторов (аденозин, NECA, 5'-N-метилкарбоксамидоаденозин — МЕСА, 2-фениламиноаденозин) проводили по описанной схеме.

Связывание ^3H -ФИА (^3H -фенилизопропиладенозин) с A_1 -рецепторами лимфоцитов проводили так же, как и ^3H -NECA с A_2 -рецепторами (конечная концентрация ^3H -ФИА составляла 0,1—5 нМ). Неспецифическое связывание ^3H -ФИА определяли как связывание в присутствии 2-хлораденозина (конечная концентрация $3 \cdot 10^{-8}$ М). Пробы инкубировали в течение 30 мин при $t=37^\circ\text{C}$. Специфическое связывание ^3H -ФИА вычисляли как разницу между количеством связанного клетками ФИА в отсутствие и в присутствии немеченого 2-хлораденозина.

Для исследования связывания меченых глюкокортикоидов внутриклеточными рецепторами лимфоцитов 0,2 мл суспензии клеток ($10\text{--}20 \cdot 10^6$ кл/мл) инкубировали в течение 1 ч при $t=4^\circ\text{C}$ в присутствии ^3H -кортизола (конечная концентрация 2—30 нМ), без него (контроль) и в присутствии немеченого кортизола. Анализ содержания внутриклеточных рецепторов проводили по методике Lippman (1978). К суспензии клеток добавляли дигитонин в конечной концентрации 500 мкМ, который вызывал разрушение мембраны. Для определения цитоплазматического связывания ^3H -кортизола отбирали аликвоты (20 мкл) суспензии клеток и переносили их в пробирки, содержащие 100 мкл 1,5 мМ MgCl_2 в растворе декстран-покрытого угля, тщательно перемешивали и оставляли на 15 мин. Затем пробы центрифугировали при 15 000 g в течение 10 мин и супернатант радиометрировали.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ на PC-Pentium. Расчет доверительных интервалов полученных значений и оценку достоверности различий между ними проводили с использованием непараметрического парного критерия Вилкоксона-Манни-Уитни и t -критерия Стьюдента при уровне значимости $p=0,05$ [5].

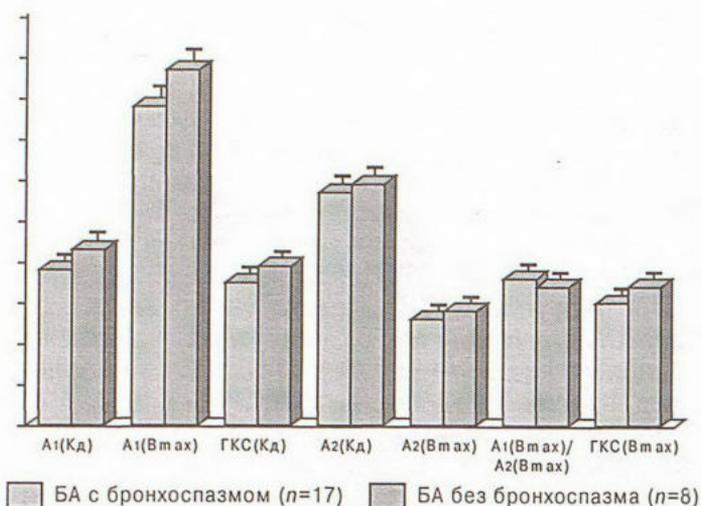


Рис.2. Состояние пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов у детей с бронхиальной астмой в период обострения и вне его.

В результате проведенных исследований обнаружена тенденция к уменьшению концентрации A_2 -рецепторов и, в меньшей степени, к увеличению концентрации A_1 -рецепторов у детей с БА, в результате чего отмечено статистически достоверное повышение соотношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ в среднем до 0,40 по сравнению с другими группами больных (рис.1). У больных с АБ, РБ, ХП и СК это соотношение также было повышено, но в меньшей степени (в среднем до 0,28; 0,28; 0,24 и 0,22, соответственно), по сравнению со здоровыми детьми, у которых оно составляло 0,11 и 0,13. Статистически значимых отличий по количеству и функции пуриновых рецепторов между этими группами больных не отмечено.

У больных с БА в периоде обострения заболевания и у больных с АБ, РБ, ХП при наличии БОС, по сравнению с больными тех же групп без признаков бронхообструкции, статистически значимых отличий в состоянии пуриновых рецепторов не выявлено (рис.2,3).

Это говорит о том, что значительные нарушения пуриновой рецепции специфичны для БА как нозоло-

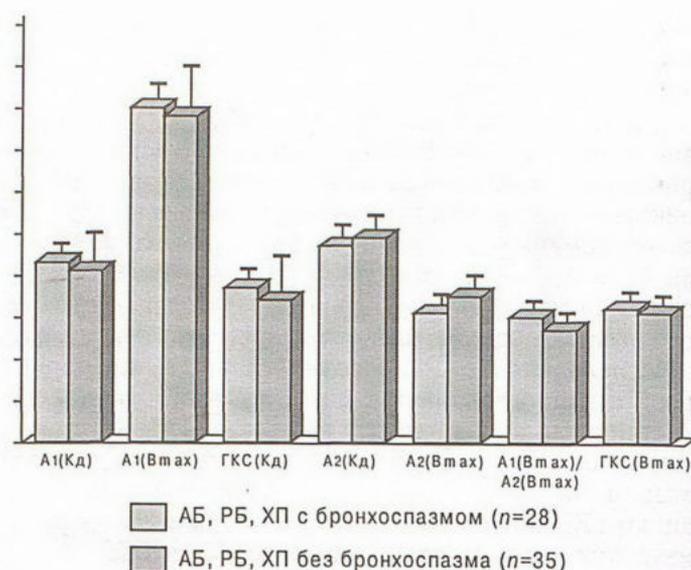


Рис.3. Состояние пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов у детей с бронхолегочными заболеваниями на фоне БОС и без него.

гической формы и во многом объясняют легкость возникновения бронхоспазма у этих больных под воздействием различных факторов. Поскольку выраженные в меньшей степени нарушения пуриновой рецепции обнаружены и при других заболеваниях, сопровождающихся бронхоспастическим компонентом, можно думать, что развитие БА отчасти является качественным отражением существенного нарастания количественных изменений в пуриновой рецепции, в частности значительного повышения соотношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$.

По показателям, отражающим состояние глюкокортикоидной рецепции, статистически значимых отличий между группами детей с БА, АБ, РБ, ХП, а также между группами больных с БОС и без него не обнаружено. У детей с СК выявлено статистически достоверное повышение Кд ГКР в среднем до 60,2 нМ, в то время как в норме и у детей с другими бронхолегочными заболеваниями Кд ГКР составляла 35—37 нМ.

Таблица

Влияние терапии теofilлином на показатели пуриновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхообструктивными заболеваниями

Показатели	До лечения			После лечения			p
	M	SD	mt	M	SD	mt	
A_1K_d , нМ	37,71	4,71	2,02	36,65	3,70	1,62	0,43
$A_1V_{\text{макс}}$, пмоль/мг	85,00	17,28	7,39	75,65	14,82	6,49	0,07
A_2K_d , мкМ	0,55	0,12	0,05	0,57	0,12	0,05	0,60
$A_2V_{\text{макс}}$, пмоль/мг	0,28	0,08	0,03	0,35	0,11	0,05	0,02
$A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$	0,33	0,12	0,05	0,25	0,10	0,04	0,01
ГКР K_d , нМ	33,76	5,44	2,33	32,65	3,18	1,40	0,43
ГКР $V_{\text{макс}}$, пмоль/мг	0,28	0,06	0,02	0,31	0,08	0,03	0,09

Примечание: M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, mt — доверительный интервал.

Это свидетельствует о сниженной связывающей способности ГКР при СК. Одновременно отмечалось статистически достоверное повышение V_{\max} ГКР в среднем до 0,43 пмоль/мг, по сравнению с другими обследованными группами, где этот показатель был равен 0,30—0,32 пмоль/мг. Такое увеличение концентрации ГКР является, по-видимому, компенсаторной реакцией на снижение восприятия глюкокортикоидов лимфоцитами у детей с СК.

В результате лечения теofilлином (табл.1) происходили статистически достоверные изменения состояния рецепторного аппарата: снижение соотношения A_1V_{\max}/A_2V_{\max} (в среднем с 0,33 до 0,25) за счет увеличения концентрации A_2 -рецепторов и тенденции к уменьшению концентрации A_1 -рецепторов. Отмечалась также тенденция к увеличению концентрации ГКР (в среднем с 0,28 до 0,31 пмоль/мг). Это сопровождалось улучшением показателей ФВД и уменьшением клинических симптомов бронхиальной обструкции. В частности, выявлена корреляционная зависимость между увеличением количества A_2 -рецепторов (A_2V_{\max}) и возрастанием ОФВ₁ ($r=0,470$), между уменьшением количества A_1 -рецепторов (A_1V_{\max}) и возрастанием ОФВ₁ ($r=-0,493$) и между снижением соотношения A_1V_{\max}/A_2V_{\max} и возрастанием ОФВ₁ ($r=-0,388$).

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

У детей с бронхообструктивными заболеваниями отмечаются нарушения пуриновой рецепции, выражающиеся в увеличении соотношения количества A_1/A_2 -рецепторов. У детей с бронхиальной астмой это соотношение достоверно выше, чем при других заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, и выше, чем у взрослых больных бронхиальной астмой. Повышение соотношения A_1/A_2 связано с уменьшением количества A_2 -рецепторов и, в меньшей степени, с увеличением количества A_1 -рецепторов.

Нарушений глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхиальной астмой, астматическим или рецидивирующим бронхитом, хронической пневмонией не обна-

ружено. У детей с синдромом Картагенера отмечается снижение связывающей способности глюкокортикоидных рецепторов и компенсаторное увеличение их концентрации.

Применение теofilлина у детей с бронхообструктивным синдромом приводит к снижению соотношения количества A_1/A_2 пуриновых рецепторов за счет увеличения концентрации A_2 -рецепторов и, в меньшей степени, за счет уменьшения концентрации A_1 -рецепторов, а также к увеличению количества глюкокортикоидных рецепторов.

Это сопровождается уменьшением клинических и функциональных симптомов бронхиальной обструкции, в частности, возрастанием объема форсированного выдоха за первую секунду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Влияние теofilлина на состояние глюкокортикоидной рецепции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
2. Афанасьева А.А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1974.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания.— М., 1996.
4. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.1.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия.— М., 1990.
6. Натвиг Дж. Б., Перлманн П., Визгелл Х. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: Пер. с англ.— М., 1990.
7. Омеляновский В.В. Состояние пуриновой рецепции у больных бронхиальной астмой и влияние различных методов лечения на рецепторный статус: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
8. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М., 1987.
9. Середа Е.В., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Механизм бронхиальной обструкции у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.— М., 1997.— С.390.
10. Pawels R. The role of adenosine in bronchial asthma // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1987.— Vol.23.— P.203—208.
11. Zhang Y. Effect of chronic caffeine administration on peripheral adenosine receptors // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1990.— Vol.254, № 1.— P.270—276.

Поступила 12.01.99.