

заполнение черными и коричневыми включениями АМ обнаруживалось у всех больных ПК и с частотой 0,7 у остальных больных. Повышение числа нейтрофилов ($11,3 \pm 2,1\%$) и эозинофилов до 4—8% (частота 0,6—5 больных) у больных с нормальной рентгенологической картиной (рис. 5) свидетельствует о притоке иммунокомпетентных клеток в легкие и является прогностически неблагоприятным признаком в плане развития ПК (группа риска). Отсутствие существенного повышения числа нейтрофилов у больных ПК ($3,3 \pm 0,9\%$), возможно, обусловлено стабилизацией фиброзирующего процесса при изменении условий работы, так как после установления диагноза пневмокониоза эти больные не допускались к сварке в замкнутых помещениях. Одним из предположений может быть наличие большей адгезии нейтрофилов к легочной ткани у больных ПК, чем у электросварщиков без рентгенологических признаков ПК.

Иммунный статус при ПК и у остальных больных достоверно не отличался. Стоит отметить, что у всех обследуемых число $T4^+$ -клеток в ЖБАЛ имело тенденцию к повышению. Пролиферативная активность их была также значительно повышена. Отмечалась повышенная фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов. Аналогичные изменения выявлялись в предыдущем исследовании у больных ДПЛ и в группе риска развития ДПЛ.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что в ответ на контакт с вредными веществами в первую очередь реагируют клеточные механизмы защиты (активация альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, усиление процессов перекисного окисления липидов в легких), которые при длительном экзогенном воздействии могут перейти в патологический процесс. В связи с этим рекомендуется выделить больных ХНЗЛ с лимфоцитозом ЖБАЛ в группу риска развития ДПЛ. Повышение числа нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, повышенные фагоцитарная активность

альвеолярных макрофагов и активность ЕК в ЖБАЛ при повышении числа $T4^+$ -клеток могут свидетельствовать о начале развития патологии легких — диссеминированных процессов в легких.

Следует отметить необходимость выделения группы риска развития ДПЛ среди работающих во вредных условиях и своевременного проведения профилактических мероприятий (устранение контакта с профвредностью, курс антиоксидантной терапии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Г. Г. Распространенность профессиональных заболеваний легких среди взрослого населения Чувашской АССР // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 753.
2. Лапкин В. З., Поляков В. М., Архангельская А. В., Туревая С. М. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / Под ред. С. Е. Северина.— М.: Наука, 1981.— С. 75—95.
3. Киселева Е. П., Цветбах А. С., Гольдман И. В. и др. Модификация метода реакции бласттрансформации лимфоцитов с использованием микропанелей // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 76—79.
4. Рыкова М. П., Стерадзе И. В., Вергилидзе М. С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Там же.— 1991.— № 3.— С. 88—90.
5. Суховская О. А., Телятникова Г. В., Маховенко Л. В. и др. Иммунореактивность при остром бронхите // Тер. арх.— 1988.— № 11.— С. 104—106.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Т. К., Митерев Ю. Г. Феномен антигенно-специфической супрессии функциональной активности фагоцитов периферической крови больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 61—64.
7. Glavind J. Antioxidant in clinical tissue // Acta Chem. Scand.— 1963.— Vol. 17, N 13.— P. 1635—1640.
8. Ledbber G. A., Herzenberg L. A. Xenogeneic monoclonal antibodies to mouse lymphoid differentiation antigens // Immunol. Rev.— 1981.— Vol. 47.— P. 63—67.
9. Rebohle E. et al. Vývoji a posuzování profesionálních onemocnění dýchacího ústředí v Německé demokratické republice // Stud. Pneumol. Phtiseol. Cech.— 1990.— Vol. 50, N 1—2.— P. 98—104.
10. Reynolds H. Y. Bronchoalveolar Lavage // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135, N 1.— P. 250—263.

Поступила 13.02.93

© Г. Б. Федосеев, 1993

УДК 616.248-085

Г. Б. Федосеев

ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербургский НИИ пульмонологии

BRONCHIAL ASTHMA ETHYOLOGY AND PATHOGENESIS PROBLEMS AND NONDRUG THERAPY ABILITIES

G. B. Fedoseev

Summary

General view points on bronchial asthma features are presented in the article, Genetic and occupational factors of ethyology and various mechanisms of bronchial asthma pathogenesis in

cellular and system levels are discussed. Various views of the character of the cellular and subcellular level impairment of mucus lamina epithelium and the character of endocrinal changings during that pathology were speculated. The author offers the scheme of therapy on the nondrug basis with the usage of psychocorrection and oriental treatment accounting the individual features of the patient.

Резюме

В статье даются общие положения особенностей бронхиальной астмы как нозологической формы. Обсуждаются генетические и внешние этиологические факторы развития, а также различные механизмы патогенеза бронхиальной астмы на системном и клеточном уровнях. Высказываются предположения о характере клеточного и субклеточного уровней повреждения эпителия слизистой бронхов, а также характер эндокринных изменений организма при данной патологии. Предлагается схема терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента на базе немедикаментозных принципов лечения с использованием психокоррекции и восточной терапии.

Больных бронхиальной астмой (БА) характеризует выраженная гетерогенность этиологии и патогенеза при однотипности клинической картины, что создает большие трудности при выборе индивидуальной, наиболее эффективной терапии и профилактики.

Основной клинический признак БА: пароксизмально возникающая обратимая обструкция бронхов — приступ удушья, астматический статус.

Общеизвестно, что к этому патологическому состоянию приводят у разных больных различные этиологические факторы и патогенетические механизмы.

Основная причина гетерогенности больных БА состоит, на наш взгляд, в многообразии и разновидности у разных больных биологических дефектов, которые имеются на доклиническом этапе развития патологии, причем их наличие играет двойную роль: внутренних этиологических факторов и на этапе оформленной клинической патологии — механизмов патогенеза.

Причиной клинической однотипности, формирующей у данного больного именно БА, а не какую-либо другую болезнь, является обязательное наличие в числе биологических дефектов на доклиническом этапе и в последующем измененных чувствительности и реактивности бронхов. Клиническая реализация этого биологического дефекта осуществляется с участием других биологических дефектов, набор которых сугубо индивидуален. Это — причина гетерогенности.

Обсуждая основу, фундамент БА — биологические дефекты, постараемся ответить на следующие вопросы: Что такое биологические дефекты? Как формируются биологические дефекты? Какое содержание, сущность биологических дефектов? Какова роль биологических дефектов в формировании бронхиальной астмы?

Итак, что такое биологические дефекты? Это ненормальное функциональное состояние различных органов и систем, которое на доклиническом этапе развития патологии компенсируется другими органами и системами и выявляется при функциональном исследовании с применением

различных нагрузочных проб.

Возможны врожденные (в том числе генетически детерминированные и приобретенные во время беременности матери и родов) и формирующиеся при жизни биологические дефекты.

Наследственное предрасположение к БА общеизвестно. В общей популяции наследственное предрасположение к БА выражено в 20—30 раз меньше, чем среди родственников больных БА (у 40 % и более).

Нашими сотрудниками Б. М. Услонцевым и М. А. Петровой выявлено четкое генетическое маркирование БА по системе HLA-антигенов. Пока недостаточно ясно, наличие каких биологических дефектов может маркироваться антигенами гистосовместимости. Предрасположенность к БА может быть связана с особенностями иммунологической реактивности, которая контролируется генами. Гены HLA сцеплены с Ig-генами и являются свидетелями ассоциативных связей аллелей локусов с патологией.

Роль особенностей антенатального периода в формировании биологических дефектов с последующей клинической реализацией в виде БА была показана доцентом кафедры В. Н. Минеевым и студенткой Е. С. Замаховской. Было установлено, что матери больных БА детей болели во время беременности и имели различную патологию беременности и родов в 3—20 раз чаще, чем матери здоровых детей. Так, 42 % матерей, дети которых болеют БА, перед беременностью перенесли различные вирусные респираторные заболевания по сравнению с 2 % матерей в группе здоровых детей.

Возможность прижизненного формирования биологических дефектов у взрослых косвенно подтверждается наблюдениями, проведенными Л. Н. Романовой, Л. В. Лейченко, М. А. Петровой, Г. П. Хлопотовой и Ала-Салами, которые свидетельствуют, что у всех больных, заболевших БА старше 55—60 лет, имеется хроническая инфекция бронхов и легких и 40 % из них длительно подвергались воздействию агрессивных в отношении органов дыхания производственных факторов. Отрицательное влияние инфекционных

и производственных факторов, изменяющее чувствительность и реактивность бронхов, продолжительное время компенсировалось, но на каком-то этапе развития патологии компенсаторные возможности исчерпывались и возникала клиническая картина БА.

Сущность, содержание биологических дефектов состоит в нарушении функционирования различных органов и систем на всех уровнях (субклеточном, клеточном, органном и организменном), причем эти дефекты компенсируются другими органами и системами, клинически не проявляются и обнаруживаются с помощью функциональных нагрузочных проб или другими методами исследования. Основным биологическим дефектом, присущим всем потенциальным астматикам, являются измененные чувствительность и реактивность бронхов. Сотрудники кафедры и клиники Т. М. Синицина и Т. И. Щемелина выявили изменения чувствительности и реактивности бронхов к ацетилхолину у всех практически здоровых кровных родственников больных.

У практически здоровых кровных родственников были обнаружены биологические дефекты эндокринной (доцент В. И. Трофимов) и нервной (врач А. Ю. Лотоцкий) систем.

Биологические дефекты у практически здоровых потенциальных астматиков были обнаружены и на клеточном уровне.

В тесте с воздействием бета-адреноблокатора обзидана на лимфоциты у здоровых кровных родственников больных БА С. С. Жихаревым, В. Н. Минеевым и другими сотрудниками кафедры был выявлен биологический дефект — выраженный адренергический дисбаланс, который в последующем, при формировании клинически выраженной БА, становится одним из ведущих механизмов патогенеза.

Компенсаторные возможности систем, обеспечивающих нормальную проходимость воздухоносных путей, под воздействием патогенных факторов внешней среды истощаются прежде всего на тех участках системы, где имеются врожденные и/или приобретенные биологические дефекты. Декомпенсация систем, обеспечивающих какое-то время, несмотря на наличие биологических дефектов, нормальную проходимость воздухоносных путей, приводит к появлению клинически выраженной обструкции бронхов.

Таким образом, на доклиническом этапе биологические дефекты играют роль внутренних этиологических факторов, которые при истощении компенсаторных механизмов под влиянием соответствующих факторов внешней среды становятся механизмами патогенеза и формируют клинически выраженную БА.

Хотелось бы подчеркнуть, что эти внешние этиологические факторы за редким исключением (агрессивные воздействия внешней среды на производстве) для подавляющего большинства людей

не только не вредны, но в высшей степени привычны, а некоторые, например пища, даже необходимы. Внешние этиологические факторы лишь только выявляют на этапе декомпенсации имеющиеся у данного человека биологические дефекты.

При изучении патогенеза необходим анализ в следующих направлениях:

1. Системный анализ на организменном, органном, клеточном и субклеточном уровнях с раскрытием патофизиологической сущности имеющихся изменений;

2. Анализ взаимной зависимости патологического функционирования различных систем (первично реагирующая, регулирующая, эффекторная системы) на всех уровнях функционирования;

3. Оценка функционального состояния патологически функционирующих систем;

4. Анализ хроноритмов патологического функционирования.

В настоящее время известно, что в формировании обструкции бронхов участвует большое число органов и систем, причем набор патологически функционирующих органов и систем у разных больных различен, но обязательным узловым звеном патогенеза являются измененные чувствительность и реактивность бронхов.

На организменном уровне существует два пути формирования измененных чувствительности и реактивности бронхов: первично и вторично измененные чувствительность и реактивность бронхов. При первично измененных чувствительности и реактивности бронхов патологический процесс сосредоточен в органах дыхания, что бывает при инфекционном поражении респираторных органов, воздействиях на них агрессивных факторов внешней среды, в том числе табачного дыма.

При вторично измененных чувствительности и реактивности бронхов вначале происходят изменения иммунной (например, при пылевой астме), эндокринной (например, при дисовариальной астме) или нервной систем и только затем формируется обструкция бронхов.

Характеризуя патогенез обструкции бронхов на органном уровне, прежде всего нужно остановиться на характеристике изменений в органах дыхания.

В формировании обструкции бронхов у больных БА принимают участие изменения ЛОР-органов. М. С. Плужниковым, С. В. Рязанцевым, М. Халаби и др. у больных БА описаны рино- и фарингобронхиальный рефлекс. Оlfактивное и механическое раздражение носоглотки у больных БА, в отличие от больных хроническим бронхитом и здоровых, вызывает выраженный бронхоспазм.

Наши сотрудники И. М. Скипский, Е. Ф. Рыжих, О. А. Страшина и В. Л. Эмануэль показали, что вязкость мокроты больных БА значительно изменяется после ее обработки причинно-значимым аллергеном, мокрота становится более вязкой у 2/3 и более жидкой у 1/3 больных.

Это объясняет возникновение приступа удушья после того, как больной вдохнет причинно-значимый поллютант. Изменение вязкости мокроты сопровождается существенными изменениями ее других физико-химических свойств. Наши сотрудники В. Л. Эмануэль и В. Г. Волковойнова совместно с физиками ЛЭТИ им. В. И. Ульянова (Ленина) обнаружили возникающее при этом изменение электрической емкости мокроты и создали на основании этих факторов диагностический прибор. Вязкость мокроты в значительной степени зависит от потери легкими воды. Наши диссертанты Д. Т. Мамедов и Т. В. Воскобойник установили, что для больных БА в фазе обострения характерна более высокая гидратация мокроты, более низкое содержание органических и неорганических веществ, в частности калия и натрия, более высокое содержание кальция. Больные БА, особенно связанной с физической нагрузкой, теряют влаги с выдыхаемым воздухом в 1,5—2 раза больше, чем другие больные БА.

Самые последние данные, полученные при биохимическом исследовании конденсата влаги выдыхаемого воздуха (Д. Т. Мамедов, В. Л. Эмануэль, А. В. Емельянов, В. И. Трофимов, В. А. Гончарова и др.) позволяют считать, что этот абсолютно неинвазивный метод может быть с успехом использован для изучения метаболических функций легких. Для иллюстрации сказанного можно привести результаты исследования двухвалентных катионов в конденсате. Оказалось, что у больных атопической БА, в отличие от инфекционно-зависимой, обструкция бронхов может быть в определенной степени связана с дефицитом магния, что сопровождается уменьшением кальция в конденсате из-за его неконтролируемого магнием поступления в клетки, в частности в тучные, чрезмерной секрецией гистамина, других бронхоконстрикторных веществ и, в конечном итоге, обструкцией бронхов.

Полученные нами и почерпнутые из литературы данные свидетельствуют о том, что у больных БА формируется воспаление бронхов, которое может быть инфекционным, аллергическим, токсическим, связанным с либерацией биологически активных веществ и метаболическим при нарушенном метаболизме арахидоновой кислоты и компонента. Воспаление бронхов формирует или усугубляет изменения чувствительности и реактивности бронхов, лежащие в основе формирования обструкции бронхов у больных БА. Это мнение находит подтверждение в цитологических исследованиях, проведенных в нашей клинике Н. Н. Рогачевой, В. В. Томсоном и Т. Ю. Ямшиковой, которые установили факт концентрации в просвете бронхов клеток воспаления в часы, предшествующие возникновению приступа БА.

Воспаление бронхов является коммуникационным звеном патогенеза у больных БА, чем объясняется положительный терапевтический эффект глюкокортикоидной или другой противо-

воспалительной терапии у большинства больных.

Клеточный и субклеточный уровни патогенеза обструкции бронхов у больных БА связаны с повреждением мембранно-рецепторных комплексов и внутриклеточных систем, приводящих к изменениям функции эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких и других органов, что лежит в основе патогенеза обструкции бронхов.

В настоящее время изучаются три вида повреждений клеток:

- 1) повышенное перекисное окисление липидов мембран клеток при абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантных систем;
- 2) чрезмерный протеолиз мембран при абсолютной или относительной недостаточности антипротеолитических систем;
- 3) извращенный метаболизм арахидоновой кислоты мембран клеток, тесно связанный с двумя предыдущими механизмами.

Клеточный уровень патогенеза мы проиллюстрируем данными, полученными С. С. Жихаревым, В. Н. Минеевым и Т. Ф. Субботиной относительно влияния причинно-значимого аллергена на лимфоциты больного.

Обработка лимфоцитов больного астмой причинно-значимым аллергеном сопровождается нарастанием перекисного окисления липидов мембран, что проявляется увеличением в супернатанте содержания диеновых конъюгатов. Одновременно происходит нарушение адренореактивности лимфоцитов, выявляемой по уровню адренозависимого гликогенолиза лимфоцитов.

Чрезмерное перекисное окисление липидов сопровождается активацией метаболизма арахидоновой кислоты, что в конечном итоге приводит к местному воспалению и обструкции бронхов.

Стимуляция протеолиза, возникающая при инфекционных, токсических и других воздействиях на респираторный тракт, нарушая мембранно-рецепторные функции клеток, приводя к адренергическому дисбалансу и другим изменениям, также участвует, по данным С. С. Жихарева, в формировании обструкции бронхов.

Здесь уместно подчеркнуть, что перечисленные выше процессы: перекисное окисление липидов, протеолиз и метаболизм арахидоновой кислоты липидов мембран клеток обязательны для нормального функционирования любой клетки. В условиях патологии и, в частности, у больных БА, эти процессы становятся неконтролируемыми, чрезмерными и извращенными.

Установлено, что в патологическом процессе участвуют тучные клетки, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты, которые Т. Р. Лаврова называла клетками «быстрого реагирования». Кроме того, в патологический процесс вовлечены клетки эпителиальной выстилки, эндотелий, слизеобразующие клетки, гладкомышечные клетки бронхов, клетки дыхательных мышц, клетки нервной и иммунной систем. От нормального взаимодействия разных кле-

ток зависит адекватная запросам проходимость бронхов. Не ясно, какие ассоциации клеток участвуют в формировании патологического процесса у каждого больного и в чем суть их повреждения, а от решения этой задачи в значительной степени зависят успехи индивидуальной диагностики, профилактики и терапии. А. Л. Кожемякин, используя субклеточные маркеры, обнаружил у определенной группы больных БА выраженную дедифференцировку, функциональную неполноценность лимфоцитов.

Нарушенный метаболизм макро- и микроэлементов составляет основу субклеточных нарушений. В этом направлении интересные данные были получены ассистентом А. В. Емельяновым относительно метаболизма меди и цинка, кальция и магния. Внутриклеточный дефицит меди сопровождается недостаточностью антиоксидантной системы и чрезмерным перекисным окислением липидов, что приводит к нарушению функций эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких и обструкции бронхов.

Системный анализ патогенеза обструкции бронхов у больных БА, краткие примеры из которого были приведены, свидетельствует о чрезвычайной сложности, распространенности и вариабельности патологического процесса. Для систематизации и смысловой оценки этих многочисленных данных мы стали проводить анализ взаимной зависимости систем и с этой целью выделять первично реагирующую, регулирующие и эффекторную системы на организменном, органном и клеточном уровнях.

Первично реагирующей системой на организменном уровне могут быть иммунная система (при сенсибилизации пылью), эндокринная система (при дисовариальных расстройствах), центральная нервная система (при выраженном нервно-психическом стрессе), бронхолегочная система (при воздействии на бронхи и легкие раздражающих веществ, холодного и горячего воздуха, инфекционных агентов).

К регулирующим системам могут быть отнесены эндокринная и нервная системы, система тучных клеток и других клеток, являющихся продуцентами биологически активных веществ. Причем биологически активные вещества, секретируемые различными клетками, гормоны эндокринных желез и медиаторы нервной системы оказывают регулирующее влияние не только на бронхолегочный аппарат, но и на железы эндокринной системы, нервную систему, тучные клетки и другие секретирующие биологически активные вещества клетки.

Функцию первично реагирующей и, возможно, регулирующей системы по отношению к бронхолегочному аппарату у некоторых больных БА выполняют верхние дыхательные пути.

В качестве эффекторной системы у больных с обструкцией бронхов выступают органы внешнего дыхания с формированием в результате

суммарного патологического функционирования первично реагирующей, регулирующей и эффекторной систем бронхообструктивного синдрома.

У больных могут быть изолированные или сочетанные поражения указанных выше систем, причем возможны различные причины и патогенетические механизмы повреждения каждой системы. Для примера могут быть рассмотрены причины неадекватного реагирования иммунной системы на воздействие факторов внешней и внутренней среды: 1) дефект иммунной системы; 2) дефекты нейрогуморального обеспечения иммунного гомеостаза; 3) дефекты эффекторной системы, например, задержка клиренса ингалированных аллергенов, что создает условия для сенсибилизации и аллергии; 4) сочетание нескольких указанных выше дефектов.

Аналогично организменному уровню распределение структурно-функциональных связей можно выявить на органном, клеточном и субклеточном уровнях. В качестве примера может быть приведена упрощенная схема формирования обструкции бронхов на клеточном уровне. Одной из первично реагирующих клеток стенки бронхов является тучная клетка, реагирующая на физические и химические воздействия, ферменты, гормоны, токсины и аллергены. В качестве эффекторных клеток, реагирующих на биологически активные вещества, секретируемые тучными клетками, выступают клетки гладкой мускулатуры бронхов (спазм), секреторного эпителия (гиперсекреция, дискриния), сосуды микроциркуляторного русла стенки бронхов (отек). Функцию регулирующих клеток выполняют сами тучные клетки, контролируя секрецию гистамина, секретируя арилсульфатазу А, тормозящую активность серотонина, и т. д. Кроме того, функция тучных клеток регулируется эозинофилами, обеспечивающими негативный контроль за активностью секретируемых этими клетками биологически активных веществ, гормонами мозгового и коркового слоев надпочечников, нейромедиаторами симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и большой группы пептидов.

Конечно, предложенная выше схема взаимного функционирования первично реагирующей, регулирующих и эффекторной систем на различных уровнях может рассматриваться не более чем гипотеза. Вместе с тем эта схема может быть использована для формирования диагноза, отражающего механизмы формирования бронхообструктивного синдрома при разных вариантах течения БА.

Следующим фактором, с учетом которого нужно рассматривать роль нарушения взаимодействия описанных выше структурно-функциональных систем в патогенезе обструкции бронхов является фактор функции. Для понимания патологического процесса нужно ответить на вопрос о том, как изменена функция изучаемых систем на всех

уровнях: она повышена, снижена или извращена.

Наиболее изученными проявлениями нарушения функции у больных БА являются дефекты негативного контроля, когда снижение или извращение функции одних систем приводит к повышению функции других. В качестве примера на организменном уровне может быть приведено относительное преобладание активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных БА. Примером снижения негативно-го контроля на клеточном уровне может служить дефектность Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов, сопровождающаяся избыточным синтезом иммуноглобулина Е. Хорошо известны дефекты негативного контроля и на субклеточном уровне, возникающие в результате нарушения взаимодействия внутриклеточных циклических нуклеотидов, фосфодиэстеразы, ионов кальция и магния, простагландинов и рецепторов клеточных мембран.

Следующим вариантом нарушения функции является истощение. У части больных БА обнаружена функциональная недостаточность коры надпочечников, их истощение из-за аллергической альтерации, интоксикации, приема глюкокортикоидных препаратов. При выраженной обструкции бронхов может развиваться истощение дыхательных мышц, диафрагмы.

Еще одним вариантом нарушения функции является парадоксальное реагирование на внешние и внутренние стимулы. Парадоксальные реакции на различные стимулы зафиксированы у больных с тяжелым течением БА. Хорошо известно возникновение у некоторых больных с тяжелым течением БА парадоксальных реакций на введение адреналина для купирования приступа — усугубление бронхоспазма, порой трансформирующегося в астматический статус. На клеточном уровне это проявляется извращением адренотазависимого гликогенолиза в лимфоцитах.

Перечисленные выше механизмы патогенеза обструкции бронхов нужно рассматривать с учетом хроноритмов легких и других, участвующих в регуляции просвета бронхов, органов и систем.

Как показали исследования З. Я. Дегтяревой, Т. М. Синициной и М. А. Меншутиной циркадные ритмы функции органов дыхания больных БА отличаются от ритмов у здоровых увеличением амплитуды суточных колебаний показателей, величины которых выходят за пределы нормальных, причем повышение амплитуды сопровождается ухудшением соответствующих показателей. Кроме того, больных от здоровых отличает выраженная синхронизация циркадианных изменений различных параметров. Наблюдается одновременное ухудшение проходимости дистальных и проксимальных бронхов, что сопровождается снижением диффузионной способности легких и других показателей, характеризующих функцию органов дыхания. У здоровых повышение сопротивления движению воздуха в крупных бронхах

даже в пределах нормальных величин не сопровождается снижением проходимости дистальных бронхов, что создает лучшие условия для приспособления функции бронхов к изменяющимся факторам внешней среды. Для больных характерна синхронизация динамики показателей функции не только органов дыхания, но и других органов и систем (нервной, эндокринной и т. д.), что ограничивает возможности больных для адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. Поэтому, анализируя механизмы патогенеза обструкции бронхов, нужно оценивать изменения функции респираторных органов и других органов и систем с учетом их циркадианной динамики.

Заканчивая этот краткий обзор путей возникновения и дальнейшего развития обструкции бронхов у больных БА, хотелось бы подчеркнуть следующее:

1. Основной причиной БА являются биологические дефекты, наличие которых проявляется клинически при истощении механизмов, их компенсирующих;

2. Биологические дефекты на этапе сформировавшейся клиники выполняют роль механизмов патогенеза;

3. Отмечается чрезвычайное многообразие патогенетических механизмов по уровню поражения (организменный, органный, клеточный, субклеточный), по функциональной значимости измененной системы (первично реагирующая, регулирующая, эффекторная системы), по характеру нарушения функции изменений системы (дефекты негативного контроля, истощение, парадоксальное реагирование), по нарушению хроноритмов пораженных систем;

4. В процессе развития и прогрессирования патологии возможна смена определяющих патогенез на данном этапе развития болезни измененных систем организма;

5. Поскольку устранить основную причину БА — биологические дефекты — не представляется возможным, лечение больных может быть осуществлено в трех направлениях: 1) устранение внешних причин, воздействие которых выявляет клинически имеющиеся у больного биологические дефекты (аллергены, инфекционные агенты, нервно-психический стресс и др.); 2) восполнение недостающих или ингибция чрезмерно активных ферментов, гормонов, других биологически активных веществ, что осуществляется различными лекарствами и 3) тренировка тех систем, которые на доклиническом этапе компенсируют имеющиеся биологические дефекты, что может быть осуществлено средствами немедикаментозной терапии.

С учетом сказанного общеизвестная истина о необходимости индивидуальной терапии становится еще более несомненной. Остается неясным, на какие критерии должен опираться врач при выборе индивидуальной терапии. Для ответа на

вопрос о том, как осуществлять выбор индивидуальной терапии, мы дополнили классификацию БА А. Д. Адо и П. К. Булатова (1969) восьмью клинико-патогенетическими вариантами, это не может рассматриваться как решение проблемы индивидуальной диагностики БА, необходимой для проведения наиболее эффективной терапии.

Оптимальный для выбора индивидуальной терапии диагноз в будущем должен, помимо указания на нозологическую форму и фазу заболевания, включать диагностическую формулу, указывающую на пораженные структуры на всех уровнях с выделением ведущих ко времени исследования, функциональную взаимную связь структур с учетом внешнего причинного фактора, выявляющего имеющиеся дефекты, характер нарушения функции измененных систем с учетом хроноритма этих изменений и перечисление внешних причинных факторов с указанием степени значимости их к моменту лечения.

Возможности немедикаментозной коррекции механизмов обструкции бронхов у больных БА очень велики и в настоящее время используются недостаточно.

Современная фармакотерапия направлена на коррекцию конечных звеньев патогенеза БА путем восполнения недостающих или ограничения чрезмерно активных факторов, участвующих в обеспечении нормальной проходимости бронхов. В основном это касается противовоспалительного и бронходилатирующего действия и необходимо, прежде всего, на этапе тактической терапии в фазу обострения болезни.

Немедикаментозная терапия касается в основном элиминации причинно-значимых внешних факторов и тренировки систем, обеспечивающих компенсацию биологических дефектов на доклиническом этапе для того, чтобы добиться стойкой ремиссии.

Элиминационная терапия может рассматриваться как истинная этиологическая терапия, так как она направлена на устранение внешнего причинно-значимого фактора.

К элиминационной терапии полностью или частично может быть отнесено следующее:

1) бытовая элиминация; 2) профессиональная элиминация; 3) диетотерапия; 4) разгрузочно-диетическая терапия; 5) санация очагов инфекции; 6) семейная психотерапия; 7) волевое управление дыханием; 8) санаторно-курортное лечение; 9) спелеотерапия.

Ясно, что бытовая, пищевая и профессиональная элиминация должны проводиться постоянно.

Немедикаментозные методы лечения, которые могут рассматриваться как средства саногенетической, тренирующей терапии, должны проводиться на этапе стратегической терапии в фазе затихающего обострения и ремиссии БА. Большим преимуществом немедикаментозных методов лечения больных БА является то, что при правильно

выбранных показаниях они не приводят к каким-либо осложнениям. Недостаток этих методов заключается в том, что положительный эффект наступает не сразу, а через длительный срок, к концу первого курса лечения и через более отдаленные сроки, лечение должно проводиться длительно, подчас требуются повторные курсы лечения и для осуществления лечения необходимы значительные усилия самого больного.

К используемым нами методам немедикаментозной саногенетической терапии больных БА могут быть отнесены следующие методы:

1. Баротерапия с использованием повышенного и пониженного давления (П. К. Булатов, Е. П. Успенская, К. М. Сергеева, М. И. Павлова и др.),

2. Лечение в условиях высокогорья (Н. Н. Мирахимов, Н. Б. Бримкулов, В. И. Криворук и др.),

3. Гало- и спелеотерапия (П. П. Горбенко и др.),

4. Санаторно-курортное лечение,

5. Эрготерапия (В. П. Правосудов, М. Д. Дидур),

6. Дыхание с повышенным сопротивлением на выдохе,

7. Волевое управление дыханием (В. А. Назарова),

8. Гишталт-терапия (А. Ю. Лотоцкий, В. И. Начатой),

9. Гипнотерапия (Д. Н. Хондожко),

10. Иглорефлексотерапия (А. Ю. Лотоцкий, Д. Н. Хондожко, Р. А. Александрова, М. Ю. Алексеев),

11. Комплекс методов народной китайской медицины (Халмурат Каримов),

12. Разгрузочно-диетическая терапия (А. Н. Косков, С. Г. Осинин и др.),

13. Разгрузочно-диетическая терапия в сочетании с приемом сока зелени пшеницы (А. Зухейр),

14. Специфическая гипосенсибилизация (Е. Е. Боброва и др.),

15. Лечение аутолизатом мокроты (А. В. Быкова).

Положительные отдаленные результаты лечения различными немедикаментозными методами достигают 65—75 %. Следует подчеркнуть, что такие результаты могут быть достигнуты только при строго индивидуальном подборе методов немедикаментозного лечения больных БА.

Как показывает накопленный за эти годы опыт, лечение гораздо эффективнее, когда все рекомендации выполняются тщательно и режим лечения не нарушается, чего достичь бывает очень трудно.

Исследования, направленные на изучение механизмов действия различных немедикаментозных методов лечения, свидетельствуют о том, что в процессе лечения тренируются системы, участвующие в регуляции проходимости бронхов. Конечно, имеются особенности механизмов действия от-

дельных методов, но в основном они сводятся к следующему: 1) полностью или частично восстанавливается глюкокортикоидная активность надпочечников (Н. Н. Зубцовская, В. И. Трофимов и др.), 2) улучшается вегетативная нервная регуляция просвета бронхов (Е. П. Успенская, К. М. Сергеева), 3) улучшаются функциональные характеристики иммунной системы (И. В. Походзей, В. И. Немцов и др.), 4) полностью

или частично нормализуются уровни биологически активных веществ в крови, 5) улучшается переносимость физической нагрузки, гипоксии, легче переносится обструкция бронхов (Д. Т. Мамедов).

Все это вселяет в нас уверенность, что избранное нами направление по развитию немедикаментозных методов лечения больных БА перспективно и заслуживает самого пристального внимания.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-092

*Г. Б. Федосеев, А. Е. Линцов, Б. М. Услонцев, Н. М. Плескач,
В. В. Прокофьева, В. М. Михельсон*

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

ANALYSIS OF CYTOGENETIC HOMOEOSTASIS DAMAGES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

G. B. Fedoseev, A. E. Lintsov, B. M. Uslontsev, N. M. Pleskach, V. V. Prokofyeva, V. M. Mikhelson

Summary

The authors describes the results of cytogenetic assay which included the count of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges (SCE) in peripheral blood lymphocytes of 65 patients with bronchial asthma. The significant elevation of chromosomal aberration levels and SCE frequencies in patients was revealed as compared to healthy individuals. The rate of cytogenetic alterations was established with dependence on clinical and pathogenic types of the disease. It was shown that the therapy with oral corticosteroids does not cause any significant genotoxic effect in the examined patients. Possible mechanisms for chromosomal damages in cells of asthmatic patients are discussed.

Резюме

Авторы описывают результаты цитогенетического анализа, включавшего учет хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов (СХО), в лимфоцитах периферической крови 65 больных бронхиальной астмой. Было выявлено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций и частоты СХО у больных по сравнению со здоровыми индивидуумами. Установлена зависимость выраженности цитогенетических изменений от клинко-патогенетических вариантов заболевания. Показано, что терапия пероральными кортикостероидами не оказывает сколько-нибудь существенного генотоксического действия у обследованных больных. Обсуждаются возможные механизмы хромосомных нарушений в клетках больных бронхиальной астмой.

Среди вопросов изучения субклеточных механизмов патогенеза бронхиальной астмы (БА) наименее освещенным аспектом остаются нарушения цитогенетического гомеостаза при данной патологии. В настоящее время имеются сведения о повышении частоты спонтанных хромосомных aberrаций (ХА) и сестринских хроматидных обменов (СХО) в клетках больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких, аллергическими заболеваниями [5, 8]. Вместе с тем практически не изучены особенности цитогенетических изменений при БА. Такого рода исследования могут представлять интерес прежде всего

в плане значения мутационных перестроек как индикатора риска канцеро- и тератогенеза [7, 11], а также с позиций представлений о цитогенетическом гомеостазе как отражении функционального состояния организма и, в частности, Т-системы иммунитета [2, 3].

Исходя из вышеизложенного, целью работы было изучить показатели цитогенетического гомеостаза, включая уровни ХА и СХО в лимфоцитах, у больных БА.

Обследовано 65 больных БА, в том числе 18 мужчин и 47 женщин, в возрасте 15—67 лет (в среднем $41,5 \pm 2,0$ года). Клинико-патогенети-