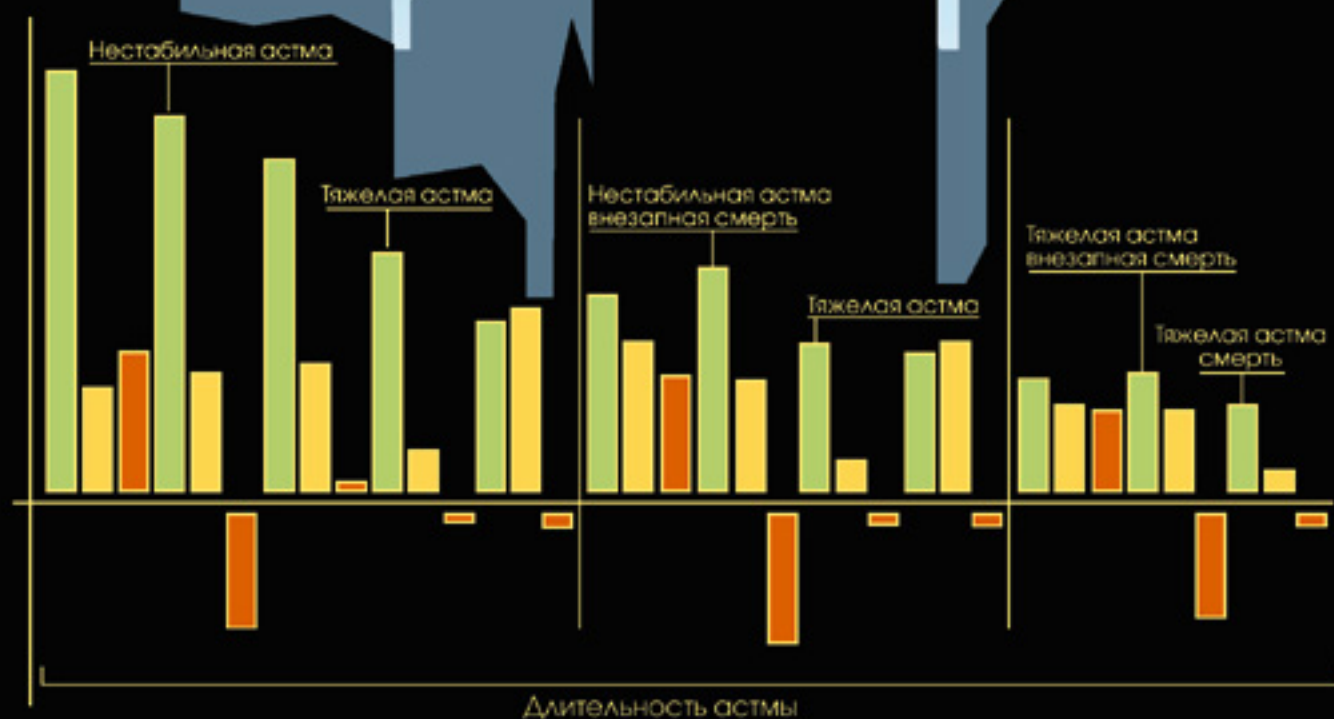


В.Н. СОЛОПОВ



АСТМА

ЭВОЛЮЦИЯ

БОЛЕЗНИ

В.Н. Солопов

АСТМА

ЭВОЛЮЦИЯ БОЛЕЗНИ

Астма в своем развитии проходит вполне закономерный путь —
от спокойного дебюта до трагического финала

Москва «Готика» 2001

ББК 54.12
С60
УДК 616.248–092

Солопов В. Н.

С60 Астма. Эволюция болезни. — М.: Готика, 2001. — 208 с.
ISBN

Несмотря на индивидуальные особенности в характере астмы у разных людей, ее развитие подчиняется вполне определенным законам природы. Именно с ними связаны все неблагоприятные периоды болезни: ее обострения и осложнения; потеря трудоспособности и инвалидность; фатальные приступы удушья и внезапная смерть. Как своевременно выявить потенциальные проблемы и сделать наиболее точный прогноз для каждого больного, вы узнаете из этой книги.

ББК 54.12

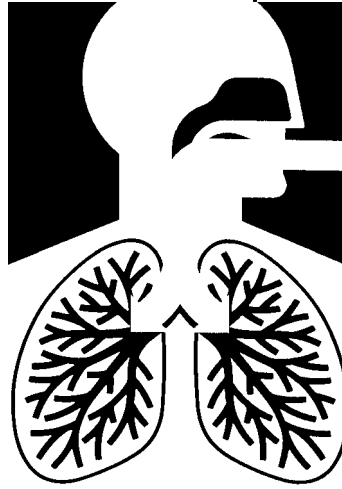
Книга издана при содействии компании
«Консультант Плюс»

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельца авторских прав.

ISBN

© В.Н. Солопов, 1992
© В.Н. Солопов, 2001

«Астма–серия»



Книги
д-ра В. Солопова



**Солопов Виктор
Николаевич**

Инженер–химик и врач–пульмонолог, кандидат медицинских наук. Закончил Военную академию химической защиты, а впоследствии 2–й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова. С 1982 по 1989 г. В.Н. Солопов — ординатор, аспирант и научный сотрудник кафедры академика А.Г. Чучалина. В эти годы он разрабатывает собственные методы исследования астмы и предлагает новый подход к ее лечению с помощью ультразвуковых ингаляций. Это не соответствовало консервативной научной доктрине. Независимые научные взгляды, пренебрежение к официальным

догмам советской пульмонологии и организация собственного небольшого центра — медицинского кооператива «Пульмонолог» — вылились в принципиальные разногласия с А.Г. Чучалиным. В итоге последовало увольнение «по собственному желанию». С 1989 по 1991 г. доктор Солопов — старший научный сотрудник НИИ возрастной физиологии и гигиены. В эти годы им разработана оригинальная теория эволюции астмы, раскрывающая причины повышения заболеваемости и смертности, а также механизмы внезапной смерти от этого заболевания. Результатом почти 10–летних научных исследований стали около 50 печатных работ и изобретений, опубликованных в России и за рубежом, а также несколько книг об астме для больных и врачей — «Астма и больной», «Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает», «Астма, врач и больной» (1–е и 2–е издания), «Астма. Как вернуть здоровье».

В настоящее время В.Н. Солопов продолжает научную и практическую работу в рамках организованной им медицинской программы «Астма–сервис».

От автора

Мне часто передают одну и ту же фразу ученых, занесенных в «официальный» научный табель о рангах: «А кто такой Солопов?» Долгое время я на нее не реагировал. Но в конце концов решил ответить на этот вопрос, ибо те, кто его задают, лет 10–15 назад были еще в том возрасте, когда газет не читают. А поскольку об истории моей научной «карьеры» писали в газетах довольно-таки давно — в 90-х гг., то они, естественно, обо мне ничего не знают.

И я решил представиться, используя одну из публикаций журналиста. Автор ее — Вячеслав Недогонов — человек, который пытался в силу своих убеждений помочь обществу и конкретному человеку (то есть мне) внедрить в жизнь полезные изобретения. Статья эта не оплачивалась (как это принято сейчас), она была написана как продолжение моей истории из предыдущей публикации «Комсомольской правды». Поэтому я и решил, перепечатав ее в книге и поставив на свой сайт в Интернет, объяснить всем, «кто же такой В.Н. Солопов». Ну а описывать самому далеко не лучший период в жизни — научную и практическую работу в государственной медицине — мне просто не хотелось. Поэтому я решил обратиться к истории и перепечатать «древнюю» статью, тем более что атмосфера прошлых лет описана в ней довольно точно.

Для публикации этой статьи у меня были и другие соображения: в ней доступно для любого читателя излагаются мои принципиальные разногласия с «официальной» наукой во взглядах на проблему астмы, основанные на результатах исследований, проведенных в то время. Думаю, что это облегчит для практических врачей восприятие и анализ многочисленных данных, приведенных в книге в виде таблиц. А заодно они познакомятся и с моей биографией.

В. Солопов

Кислородное голодание

Безвестный российский ученый подошел к решению мировой загадки, за что и был уволен «по собственному желанию»

Два месяца назад доктор Солопов понял, что надеяться ему больше не на кого. Это случилось как раз в тот момент, когда его лабораторию в очередной раз выставили на улицу. Осознав, что бороться бесполезно, он перенес уникальное оборудование и компьютер в свою трехкомнатную квартиру на 16-м этаже жилого дома в одном из спальных районов Москвы и продолжил исследования. Доктор очень спешил. Ему осталось написать еще одну — последнюю — книгу, и тогда во всеулышание будет объявлено о решении проблемы, над которой лучшие медицинские умы человечества бьются уже два века.

История болезни

В конце XVIII века немецкие ученые Куршман и Лейден стали систематически изучать странную болезнь — астму. Ни с того ни с сего вполне здоровый на вид человек начинал задыхаться. Вдохнув полной грудью, больной не мог выдохнуть, некоторое время корчился в муках, но в конце концов приступ прекращался. Прошло всего пятьдесят лет, и экзотическая болезнь превратилась в довольно распространенный недуг — бронхиальную астму.

Первое время астму пытались лечить пиявками, шпанскими мушками и простым кровопусканием. Однако к концу прошлого века ученым-медикам стало ясно, что эти средства устарели, — задыхающихся людей стало еще больше.

В начале XX века в организме человека нашли вещество адреналин, снимающее у больного астматический спазм без помощи врача. Синтезировав искусственный адреналин, ученые стали использовать его для лечения. Казалось, болезнь раз и навсегда побеждена. Во всяком случае до 30-х годов в научной литературе было описано не более 100 случаев смерти от астмы. Шло время, и фармакологические фирмы синтезировали более эффективные средства. В конце 40-х у астматиков появился аэрозольный баллончик.

Кошмар начался в 60-х годах в Великобритании. Молодых астматиков стали находить мертвыми в квартирах и на улицах. Медики были в замешательстве: в руках погибших был зажат аэрозольный баллончик.

Последующие двадцать лет вывели астму на одно из первых мест в мире по смертности. Ежегодно она уносит более двух миллионов че-

ловек (уступая сердечно–сосудистым заболеваниям, но опережая раковые).

Чего только не перепробовали врачи для лечения астмы! От аэрозольных баллончиков перешли к сильнейшим гормональным таблеткам и инъекциям. Раз в несколько лет лучшие ученые мира собираются на конгрессы, а в Великобритании уже многие годы действует научный фонд для решения проблемы астмы под патронажем английской королевской семьи.

И все впустую. Только в США за последние 10 лет смертность от астмы увеличилась вдвое. И до сих пор остается загадкой, почему человек, вооруженный лучшими лекарствами, в одночасье погибает.

Разгадка близка?

В 1975 году военный инженер–химик Виктор Солопов уволился из рядов Вооруженных Сил СССР. Через год он стал студентом 2–го Московского мединститута. Окончив его, поступил в ординатуру, а затем и в аспирантуру на кафедру внутренних болезней.

Там будущий ученый встретился с академиком АМН Александром Григорьевичем Чучалиным — признанным авторитетом в пульмонологии, неизменным консультантом 4–го Главного управления. Академик заметил начинающего ученого и благосклонно отнесся к его методам исследования астмы. В конце 80–х годов Виктор Солопов успешно защитил кандидатскую диссертацию.

Правда, уже тогда на кафедре довольно скептически относились к его утверждениям о том, что тайна астмы в скором времени будет раскрыта. Если лучшие головы мира за двести лет не приблизились к разгадке — что может сделать молодой самонадеянный кандидат наук? Впрочем, его терпели, во–первых, из–за благосклонности влиятельного шефа, а во–вторых, потому что побаивались: ведь о той сфере, откуда пришел Солопов, гражданские врачи почти ничего не знали — а что если военная наука сделала уже какие–то свои секретные открытия?

С началом кооперативного движения доктор Солопов открыл свое дело в поликлинике на окраине Москвы. Первые же опыты лечения тяжелых больных убедили: он на верном пути.

Почему погибает «дерево»?

Мы привыкли считать, что человек дышит легкими. Но это не совсем так. Легкие пронизаны сотнями тысяч бронхов, поверхность которых выстлана микроскопическими ресничками. Именно эти реснички очищают воздух от пыли и микробов, делая его стерильным. И только по–

сле этого молекулы кислорода попадают в кровь. А реснички тем временем спокойно выводят наружу оставшийся «мусор».

Но если воздух чересчур загрязнен, реснички со своей задачей уже не справляются. Природа и это предусмотрела: бронхи сужаются, уменьшая поток загрязненного воздуха. Мы начинаем кашлять и слышим шумы в легких.

Много веков мы дышали без проблем, пока не появилась промышленность. В воздух попали тонны оксидов углерода, металлов, угольной пыли, бензиновых выхлопов... Уже первые исследования астмы показали: некоторые из этих веществ могут вызвать сильный спазм бронхов. Если вовремя не справиться с аллергией, удушье перейдет в хроническую форму.

Как вылечить астму? Для этого как минимум нужно знать, что лечишь. В этом вопросе советская и западноевропейская медицинские школы разошлись во мнениях. В СССР считалось, что существует множество форм астмы: пищевая, нервно-психическая, аспириновая, инфекционная, аллергическая. Западная медицина выделила две причины болезни — внешнюю (профессиональные вредности, аллергены) и внутреннюю.

И вдруг доктору Солопову удалось установить: хотя причины и разные, болезнь протекает по строгим законам. А значит, зная «программу» болезни, можно точно моделировать ее развитие и влиять на нее! Первые же публикации неизвестного ученого в иностранных научных журналах взволновали научную общественность. Вскоре на прием к Солопову явился первый секретарь посольства Великобритании в Москве доктор Харальд Липман.

Диссидент

Доктор Липман, конечно, был далек от соображений благотворительности, когда заглянул в обычный московский кооператив, которых в те годы было пруд пруди. Оглядев довольно убогую обстановку, англичанин предложил помощь. Вскоре о работах Солопова узнали английские фирмы.

Но тогда же о «подпольном» кооперативе узнали и на кафедре академика Чучалина. Разразился скандал. На одном из заседаний кафедры Солопова объявили «диссидентом, связанным с иностранцами», которого к тому же вот-вот должны арестовать. После чего Солопов по «собственному желанию» был навсегда изгнан из 2-го мединститута.

Но исследования продолжались! Вскоре Солопов познакомился с известным итальянским фабрикантом Пьеро Джакомони, чья фирма

подарила компьютеры. К итальянцам присоединились английские фирмы «Виталограф» и «Космед».

И только отечественная медицина объявила Солопову полный бойкот. В 1990 году в Лондоне на европейском конгрессе по легочным заболеваниям встретились два представителя от СССР: академик Чучалин, глава официальной делегации, и Виктор Солопов, приглашенный на средства оргкомитета. Встретившись в коридоре с бывшим учеником, академик вежливо поздоровался.

Успех

В 1992 году в Москве Солопов собрал представителей официальной медицины и журналистов и сделал сенсационное заявление: создана уникальная компьютерная программа, позволяющая прогнозировать развитие астмы, предсказывать эффективность лечения на каждом этапе и — что самое удивительное — «автоматически» направлять лечение. Был найден способ восстанавливать дыхание на самых тяжелых стадиях и заявлено о том, что на очереди раскрытие тайны внезапных смертей.

Ученый надеялся, что все ахнут. Но вскоре ахнул сам: руководство поликлиники, где размещался кооператив, решило его закрыть — в 1992 году, когда мы познакомились, Солопов оказался на улице.

В то время он еще верил, что трудности можно побороть. Несколько месяцев искал новую крышу. Новое помещение — три маленьких кабинета — оснастили по последнему слову техники и громко назвали центром «Пульмонолог».

Адреналин, который убивает

Именно в центре «Пульмонолог» была раскрыта загадка внезапной смерти астматиков. Оказалось, «навредили» сами фармакологи: совершенствуя адреналин, они потеряли многие его полезные свойства. Всем известно, что рафинированные (то есть очищенные) жиры и углеводы привели население Европы и Америки к ожирению, атеросклерозу и болезням сердечно-сосудистой системы.

Но синтетические, «рафинированные» производные адреналина тоже могут вступить в смертельный конфликт с собственным адреналином организма. Вот почему астматики погибали чаще всего в момент сильного стресса, и чем больше прыскали они аэрозолем из баллончика, тем сильнее развивалась в организме смертельная реакция.

Поставив точку в своей новой книге, Солопов ужаснулся — во всем мире миллионы астматиков пользуются все новыми модификациями

баллончиков, они уже появились в российских аптеках. Компьютерная сеть, связывающая сотни врачебных центров по России (а может быть, и во всем мире), позволила бы по начальным параметрам болезни определить, кому и в какой момент ни в коем случае нельзя употреблять баллончик, в какой момент болезнь можно затормозить, а потом и вернуть вспять.

Увы и этим планам не суждено было сбыться. Два месяца назад Солопова снова выгнали на улицу. Оказалось, слишком маленькую прибыль получали «спонсоры» от деятельности «Пульмонолога».

Человек–институт

Трехкомнатная квартира очень быстро превратилась в научную лабораторию. В прихожей — стенд для объявлений, где посетитель может ознакомиться с многочисленными авторскими свидетельствами и последней информацией о ходе исследований. Одна комната отведена под приемную — на телефоне дежурит секретарь. Во второй — аппаратура, здесь работает «директор института». На кухне — ремонтные мастерские. Третья комната остается для жизни.

Сейчас он пытается издать третью книгу по астме — для врачей. До конца исследований остается два года.

По иронии судьбы именно в России может быть достигнут гигантский прогресс в лечении астмы. Ультразвуковые ингаляторы, применение которых направляет компьютерная программа, у нас невероятно дешевы: в Германии такие приборы стоят от двух до четырех тысяч марок, у нас — 200 тысяч рублей (по ценам 1994 г. — *авт.*).

Пока книга не написана, доктор Солопов весь в работе и старается не думать о будущем. По-прежнему о его исследованиях в России никто, кроме больных, не знает. Больные же спешат к нему со всего мира — например, из Германии едут наши бывшие соотечественники. Летом прошлого года Виктора Николаевича вновь пригласили в Англию, и он рассказывал там о своих открытиях. Побывав в ведущих английских клиниках, с удивлением обнаружил, что и там финансовое отношение к астматикам не лучше нашего. Ни одна западная страховая компания сейчас не станет платить за лечение, которое продолжается в среднем 9–12 месяцев. Государству с любым общественным строем в наши дни гораздо выгоднее естественное воспроизводство здорового населения, чем дорогостоящее длительное лечение хронически больных.

Подсчитано: если сегодня начать широкомасштабное внедрение новой технологии лечения астмы, на это уйдет не менее 10 лет. ЗА ЭТО ВРЕМЯ В МИРЕ ПОГИБНУТ ПОЧТИ 20 МИЛЛИОНОВ БОЛЬНЫХ.

Осенью прошлого года в Израиле проходил XIV Международный конгресс «Интерастма–93». Оргкомитет направил специальное приглашение Виктору Николаевичу выступить с докладом «Эволюция астмы». Однако денег на поездку ученому собрать не удалось.

Вячеслав Недогонов

ОТ РЕДАКЦИИ

Изобретать «на коленке» не только вне славы, но и в гонениях российским ученым не привыкать. Один из самых ярких примеров — трансплантолог Владимир Петрович Демихов, еще в 1937–м пересадивший собаке искусственное сердце; в 1954–м — вторую голову, в 1963—1965–м создавший «банк живых органов». Ему не разрешали оперировать, и повод нашелся: по образованию Демихов не медик, а биолог.

В 1967–м мир узнал о первой операции по пересадке сердца человеку, имя южноафриканского хирурга Кристиана Бернарда навсегда вошло в историю, в медицине началась новая эра. А мы лишились приоритетов. Сегодня безвестный пенсионер живет в однокомнатной квартирке на окраине Москвы (к сожалению, несколько лет назад он умер. — *авт.*). Они и становятся великими изобретателями, может, именно благодаря тому, что приходится рассчитывать не на новейшие технологии, современные приборы, валютное финансирование — а только на свою голову, свои руки, свою интуицию. Мы собираемся следить за этими непростыми судьбами, стараясь привлечь к ним внимание — нет, не официальных структур, а тех, кто в силах реально и быстро помочь — помещениями, средствами, добрым словом и советом. Благо, как показывают почта и звонки, таких людей в России становится все больше, и в скором времени, возможно, именно они, а не обнищавшее государство будут оказывать решающее влияние на развитие российской науки. Хорошо это или плохо — покажет время.

Рецензия

на книгу В. Солопова «Эволюция астмы:
адреналин лечит, адреналин убывает»[□]

Согласитесь, не совсем привычное для научного труда и практического руководства название. Как-то сразу настраивает на санпросветовский присной памяти лад. А между тем автором написана довольно полезная для врачей-пульмонологов и аллергологов книга, посвященная вопросам патогенеза и лечения обструктивных заболеваний легких.

Первая половина небольшой по объему (86 страниц) книги посвящена теоретическим аспектам патогенеза бронхиальной астмы с обстоятельным анализом преимущественно зарубежной литературы. Эта часть заинтересует не только врачей, но и исследователей, работающих над проблемами патогенеза бронхоспазма и бронхиальной обструкции, по изучению медиаторов и рецепторов. Автор высказывает свое оригинальное видение роли адреналина и причин внезапной смерти больных бронхиальной астмой.

Изданная книга, как указывает автор во введении, является первой частью большой и многоплановой монографии, встреча профессиональной аудитории с которой состоится в будущем. А сейчас специалистам предложен полезный для работы и интересно написанный ее фрагмент.

Профессор Г. Комаров

[□] Публикуется в сокращенном виде.

Предисловие

Уважаемый читатель!

В 1992 г. я опубликовал небольшой научный труд — «Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает». В этой книге, опираясь на данные собственных исследований и уже известные научные факты, я попытался проанализировать результаты обследования и лечения около 400 больных и на основании этого сформулировать возможные закономерности возникновения и прогрессирования астмы.

Эта идея возникла не случайно, ибо я еще раньше близко познакомился с возможностями современной вычислительной техники. Наверное, многие помнят начало 90-х гг., когда в стране появились первые персональные компьютеры — IBM PC XT и IBM PC AT. Благодаря помощи зарубежных друзей и спонсоров, в небольшом медицинском кооперативе «Пульмонолог», организованном мною в 1988 г., появились два компьютерных спироанализатора и персональный компьютер. Сегодня подобной техникой никого не удивишь, а в те годы это было целым богатством: компьютерная спирометрия в Москве проводилась лишь в нескольких престижных клиниках.

Для меня необходимость в этом оборудовании не была вопросом престижа: к тому времени я разработал специальную программу последовательного фармакологического тестирования при исследовании функции внешнего дыхания. И хотя реализовать ее можно было с помощью обычной спирографии (что, собственно, и делалось), возникла сложность в скорости обработки информации и возможности ее сохранения для последующего анализа. Ну а самым замечательным свойством подаренной нам техники была как раз возможность передачи результатов обследования в компьютер и хранения информации в базе данных. Поэтому уже через год в моем компьютерном архиве накопилось около 400–600 историй болезни.

Проводя повторное обследование лечившихся у нас больных и просматривая архивы их историй болезни много и много раз, я открыл для себя интересный факт. Сформулировать его можно следующим образом: ДИНАМИКА БРОНХИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ У КАЖДОГО АСТМАТИКА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ, НА ФОНЕ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ, БЫЛА ОБРАТНОЙ ТОЙ, ЧТО НАБЛЮДАЛАСЬ ВО ВСЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ!

Мне показалось, что процесс восстановления здоровья (когда он действительно имеет место) напоминает следование по всему пути, пройденному болезнью, но в обратном направлении и с большей скоростью. И я решил это проверить с помощью компьютерного статисти-

ческого анализа. Это оказалось делом непростым. Во-первых, предстояло «набить» в специальные таблицы результаты обследования 400–500 больных и по десятку параметров попытаться «нащупать» оптимальный критерий для их распределения по группам. А во-вторых, — проанализировать в выделенных группах динамику результатов обследования, и в первую очередь — реакцию бронхиального дерева (его ответ) на различные фармакологические вещества.

Найти нужный критерий формальными математическими методами не удалось: параметров было слишком много и мой «хиленький» IBM PC XT компьютер «зависал» через несколько часов непрерывной работы. Несколько месяцев прошли безрезультатно: я тщетно бился и не мог найти тот единственный критерий, следуя которому удалось бы ухватить «за хвост» истину. Я был уже в отчаянии, но в одну из бессонных ночей понял, что **ГЛАВНЫМ КРИТЕРИЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПО ГРУППАМ ДОЛЖНА БЫТЬ РЕАКЦИЯ ИХ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА ИНГАЛЯЦИЮ АДРЕНАЛИНА — ЕСТЕСТВЕННОГО РЕГУЛЯТОРА ФУНКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА.**

Все остальное было, как говорят, делом техники. И через 3–4 мес. я устроил презентацию своей небольшой книги «Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает» в НИИ возрастной физиологии и гигиены, где меня после «ухода» из клиники «приютил» академик АПН СССР, доктор медицинских наук, профессор Д.В. Колесов (за что я до сих пор ему очень признателен).

Книга вышла небольшим тиражом и, несмотря на положительную рецензию и неплохие отзывы, как мне кажется, не нашла своего читателя. Для практических врачей научно-бюрократический стиль изложения, по-видимому, оказался слишком сложным. А те, кто с этим постоянно сталкивается (я имею в виду представителей официальной медицинской науки), вряд ли обратили внимание на тоненький и плохо изданный невзрачный буклет. Ведь в те годы отечественные теоретики все еще связывали астму с дисбалансом адренорецепторов и нарушением внутриклеточной регуляции кальция. А на практике проблему пытались решить экзотическими методами лечения (гемосорбцией, плазмаферезом, экстракорпоральным облучением крови лазером и ультрафиолетом) или довольно посредственными отечественными сальбутамолом и пролонгированным теофиллином. К тому же российской официальной науке, читающей только «свои» публикации, дела до меня не было. Английский перевод основной части книги под названием «*Evolution in asthma: epinephrine healer versus epinephrine killer*» был принят научным комитетом Международного конгресса «Интерастма-93», и я был приглашен выступить с докладом. Но по финансовым и организационным обстоятельствам не смог этого сделать.

Глобальный пересмотр взглядов зарубежных специалистов (так называемый «консенсус») — доклад под названием «International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma». (U. S. Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, 1992), с окончательным признанием воспалительной природы астмы, открытой, кстати, еще в позапрошлом веке Куршманом (H. Curschmann) и Лейденом (E. Leyden), в то время до перестроечной России еще не дошел.

Прошло несколько лет. За это время я опубликовал статью для практических врачей в одном из журналов (Солопов В.Н. Внезапная смерть при бронхиальной астме (взгляд на проблему). Врач, 1994, № 4, с. 38–41) и написал книгу для больных и врачей: «Астма. Врач и больной» (1-е и 2-е издания), которая продавалась более 5 лет по всей России и странам бывшего СССР. В этих публикациях отражены некоторые данные из книги «Эволюция астмы...». Но неудовлетворенность от того, что мне не удалось в полной мере донести до интересующихся этой проблемой основные положения «Эволюции астмы...», осталась.

И вот в середине 90-х гг. принципиальное изложение «консенсуса» и составленный на его основе доклад «Глобальная стратегия (инициатива)...» наконец «докатились» до России, и официальные идеологи пульмонологии объявили о революционном перевороте во взглядах на природу астмы и ее лечение. Ну а основой этих «инноваций», как оказалось, является применение небулайзеров (компрессорных распылителей аэрозолей) и увеличение доз применяемых уже более полувека кортикостероидов. И сейчас, на пике увлечения отечественной пульмонологии небулайзерами, я понял, что настал час напомнить о себе, переработав и дополнив свой ранее не замеченный труд. Ведь еще в середине 80-х гг., убедившись в бессмысленности аэрозольной компрессорной — небулайзерной — терапии, я стал активно разрабатывать ультразвуковую ингаляционную технологию лечения астмы. И к началу 90-х гг. я поставил ее на поток в организованном мною медицинском кооперативе «Пульмонолог». За 10 лет практического применения ультразвуковых ингаляторов я убедился в правильности выбранного мною пути и сформулировал свое отношение к проблеме следующим образом.

АСТМА «НЕ ПОДОЗРЕВАЕТ» О ПЕРИОДИЧЕСКИХ ПЕРЕСМОТРАХ ВЗГЛЯДОВ НА СВОЮ ПРИРОДУ И «ЖИВЕТ» ПО ПРИСУЩИМ ЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИМ ЗАКОНАМ — ЗАКОНАМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ. И ЭВОЛЮЦИЯ БОЛЕЗНИ ОТ СВОЕГО ДЕБЮТА ДО ФИНАЛА ЗАВИСИТ ОТ ВПОЛНЕ ЗАКОНОМЕРНЫХ ПРОЦЕССОВ, ОПРЕДЕЛЕННЫХ САМОЙ ПРИРОДОЙ, И ТОЛЬКО СЛЕДУЯ ИМ, МОЖНО ВОССТАНОВИТЬ ЗДОРОВЬЕ АСТМАТИКА.

Этому и посвящена книга. Надеюсь, она вас не разочарует.

Использованные сокращения

ФВД — функция внешнего дыхания;

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в % к должным величинам;

ΔОФВ₁бер — ответ на беротек;

ΔОФВ₁адр — ответ на адреналин;

ΔОФВ₁атр — ответ на атровент;

П₂₅, П₅₀, П₇₅ — поток выдыхаемого воздуха при объеме 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно (в % к должным значениям);

ΔП₂₅, ΔП₅₀, ΔП₇₅ — изменение («+» — возрастание, «-» — снижение) потока выдыхаемого воздуха при объеме 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно в ответ на бронхопровокационный тест (в % к должным значениям);

А_I, А_{II} — диаметр артериол первого и второго порядка (мкм);

КВ — коэффициент вариации, используемый в качестве степени выраженности синусовой аритмии (в %);

МОС₂₅₋₇₅ — максимальная объемная скорость между 25 и 75% ФЖЕЛ;

ΔМОС₂₅₋₇₅ бер — ответ на беротек;

ΔМОС₂₅₋₇₅ адр — ответ на адреналин;

ΔМОС₂₅₋₇₅ атр — ответ на атровент;

НСПП — нестероидные противовоспалительные препараты;

***** — достоверность различия по тесту Стьюдента (***** — $p < 0,05$; ****** — $p < 0,01$);

W** — достоверность различия по тесту Уилкоксона (W** — $p < 0,05$; ****W** — $p < 0,01$);

нд — нет достоверного различия;

Адр + — положительный ответ на адреналин;

Адр - — отрицательный ответ на адреналин;

Т_{заб} — длительность заболевания;

Грам + — микроорганизмы с положительной окраской по Граму;

Грам - — микроорганизмы с отрицательной окраской по Граму;

p — достоверность различия по тесту Стьюдента;

ОБО — обратимость бронхиальной обструкции;

БА — бронхиальная астма;

ХБ — хронический бронхит;

НБ — необструктивный бронхит;

ОБ — обструктивный бронхит;

ГОБ — гнойно-обструктивный бронхит.

ЧАСТЬ I. ПОЧЕМУ ПОГИБАЮТ АСТМАТИКИ?

Из патофизиологии астмы известно, что основным ее синдромом является нарушение проходимости дыхательных путей (или бронхиальная обструкция), определяющее все клинические симптомы болезни: кашель, одышку, затруднения дыхания и приступы удушья. Несмотря на то, что не всегда субъективное состояние пациентов коррелирует с выраженностью обструктивного синдрома (Pauwels R., Snashall P.D. *A practical Approach to Asthma*. CBA Publishing Services. Printed by Adlard & Son Ltd, Dorking, 1986), все же именно его прогрессирование определяет прогноз болезни. Ибо доказано, что в итоге этого процесса развиваются необратимые нарушения вентиляции (Finucane K.E., Greville H.W., Brown P.J.E. *Irreversible airflow obstruction. Evolution in asthma*. *Med. J. Austr.*, 1985, 142: 602–604), при которых малоэффективно большинство противоастматических средств. Следствием этого являются растущие показатели смертности от астмы (Sly R.M. *Mortality from asthma*. *J. Allergy Clin. Immun.*, 1989, 84: 421–434), а также имеющие место случаи внезапной смерти больных, субъективное и объективное состояние которых было достаточно благополучным (Miras A., Tabib A., Tachean G., Maligier D. *La mort subite dans l'asthme*. *Rev. SAMU*. 1989, 12: N 6 Спец.: 282–285).

В чем же причина внезапной смерти одних больных и «долголетия» других? В разной эффективности лекарственных средств? В индивидуальных особенностях болезни: непереносимости аспирина, физической нагрузки, аллергии к различным веществам и пр.? В различном образе жизни?

Выяснению этих вопросов посвящено много исследований: все они достаточно убедительны, но и достаточно противоречивы. Но на самый главный вопрос: почему, несмотря на

лечение самыми эффективными фармакологическими препаратами, болезнь неуклонно прогрессирует и что является истинной причиной этого? — исчерпывающего ответа пока нет. Возможно, он заключается в том, что течение болезни может не зависеть от терапевтических усилий врача в отношении конкретного пациента, а определяется вполне определенными (самой природой) законами ее эволюции. И в первую очередь — закономерным процессом прогрессирования болезни, приводящим от обратимой обструкции к необратимой и фатальному приступу удушья, заканчивающемуся смертельным исходом.

Какой же процесс приводит к этому на первый взгляд случайному, но, как читатель сможет далее убедиться, вполне закономерному событию? Или, если сказать более конкретно, от чего погибают астматики? Попробуем ответить на этот вопрос, руководствуясь накопленными более чем за сто лет данными патологоанатомических наблюдений.

Глава 1. Патологическая анатомия смерти от астмы

Приведем короткое описание: «у умерших во время приступа бронхиальной астмы... отмечают синюшный оттенок кожных покровов и слизистых оболочек, полнокровие вещества мозга и мозговых оболочек; жидкую кровь в полостях сердца и сосудах; полнокровие висцеральных органов, точечные кровоизлияния в плевре, кровоизлияния в веществе мозга... В легочной ткани — явления эмфиземы...» (БМЭ, т. 3, с. 417). Что же стоит за этой картиной?

Несомненно, это АСФИКСИЯ — «патологическое состояние, обусловленное остро или подостро возникающим недостатком кислорода в крови и накоплением углекислоты в организме и проявляющееся тяжелым симптомокомплексом расстройств жизненно важных функций организма, главным образом деятельности нервной системы, дыхания и кровообращения» (БМЭ, т. 2, с. 288).

И далее подтвердим наше утверждение описанием патологоанатомической картины этого состояния: «морфологические изменения при асфиксии зависят от причины ее вызвавшей. Имеется, однако, ряд ОБЩИХ признаков, которые подразделяются на наружные и внутренние. К наружным относятся: 1) цианоз (синюшность. — *авт.*) лица (кожных покровов. — *авт.*) ...Большее значение имеют внутренние признаки: 1) жидкое состояние крови..., 3) полнокровие внутренних органов, 4)...кровоизлияния в... плевре и ...во всех отделах ЦНС (мозга. — *авт.*), 5)... эмфизема легких, возникающая в период одышки...».

Если сравнить два приведенных описания, выявляется явное сходство. К тому же одна из форм этого состояния носит название асфиксии «в результате нарушений внешнего дыхания» (БМЭ, т. 2, с. 287). Ну а как уже было сказано, из патофизиологии астмы известно, что основным синдромом ее является именно нарушение внешнего дыхания в форме бронхиальной обструкции.

В большинстве практических руководств излагается, что обратимыми компонентами обструкции при астме являются спазм мускулатуры бронхов, воспалительный отек слизистой оболочки, а также закупорка просвета дыхательных путей слизью вследствие нарушения ее выведения из дыхательных путей (Pauwels R., Snashall P.D. A practical approach to Asthma. CBA Publishing Services. Printed by Adlard & Son Ltd., Dorking, 1986).

Эти механизмы обструкции представлены на рис. 1.

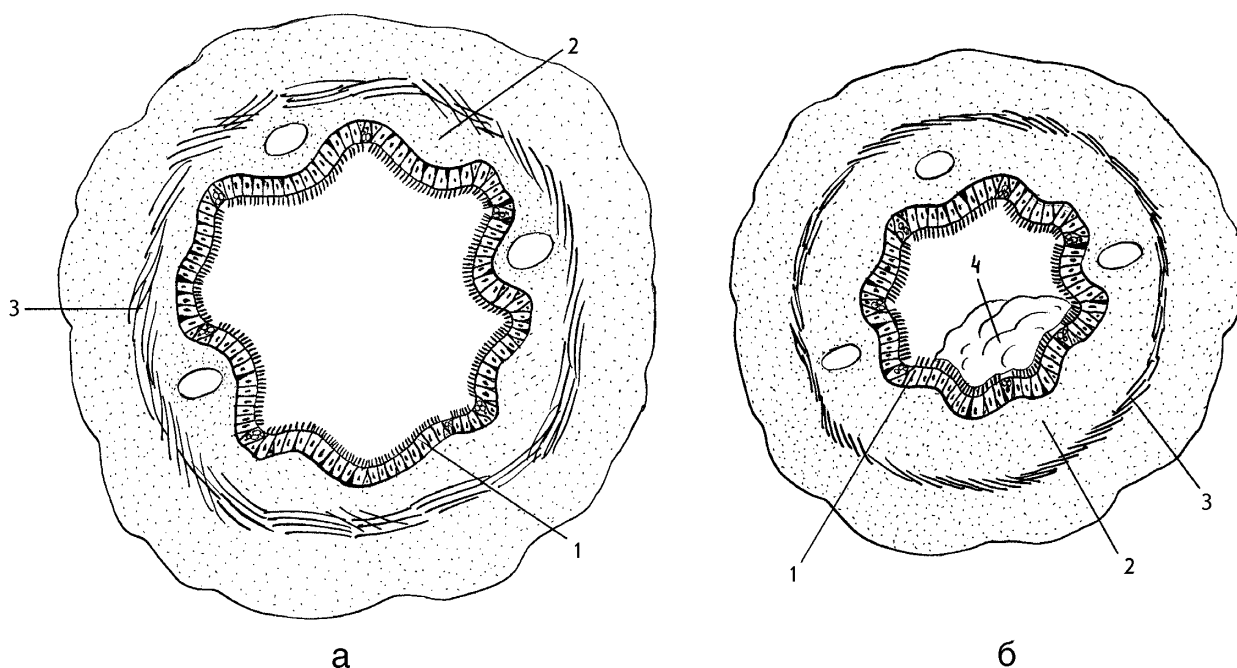


Рис. 1. Бронх на поперечном разрезе: а — нормальный; б — при астме; 1 — слизистая, 2 — подслизистая и 3 — мышечная оболочки, 4 — слизистая пробка

Какой же процесс — спазм гладкой мускулатуры, воспалительный отек слизистой или накопление слизи с последующей обтурацией и непроходимостью бронхов — приводит к несовместимому с жизнью удушью? Для ответа на этот вопрос обратимся снова к патологоанатомическим описаниям картины в бронхиальном дереве при смертельных исходах от астмы. Итак, читаем: «Особенно характерен вид легких. Они увеличены в объеме (за счет эмфиземы. — авт.)... Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов покрыта вязкой слизью. В просвете (!) бронхов густая слизь. При микроскопическом

исследовании видно, как в просвете бронхов и бронхиол (запомним это! — *авт.*) слизь образует концентрические слои» (БМЭ, т. 3, с. 417).

Обратимся к данным из другой медицинской литературы. «Результаты патологоанатомического исследования. Наиболее характерный признак бронхиальной астмы — слизистые пробки. При разрезе и последующем сдавливании легкого они «подобно червякам» выходят на поверхность. Серые, блестящие слизистые пробки перекрывают продольный просвет мелких, средних и крупных бронхов... При микроскопическом исследовании отмечают большую распространенность слизистых пробок, достигающих иногда до легочной паренхимы (то есть практически до альвеол! — *авт.*)» (Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1985, с. 22–23).

Приведем описание из зарубежного руководства, переведенного на русский язык более 15 лет назад еще в СССР (данные из этой книги, известной как в нашей стране, так и за рубежом, будут не раз приводиться и далее). «На аутопсии макроскопически легкие характеризуются перерастяжением и неспособностью спадаться до первоначальных размеров (за счет эмфиземы. — *авт.*),... на поверхности разреза видны множественные сероватые пробки (слизи. — *авт.*), находящиеся в крупных и мелких бронхах...». И далее: «На аутопсии умерших в астматическом статусе в бронхах обнаруживают большое количество слизистых пробок. Недавно такие пробки нашли в периферических бронхах детей, болеющих бронхиальной астмой, находящихся в стадии ремиссии болезни (то есть в межприступном периоде! — *авт.*), при взятии биопсийного материала на открытом легком. Пробки чаще встречались в бронхах диаметром более 1 мм, но были и в более мелких» (Уоннер А. Морфология обструктивных процессов в воздухоносных путях. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 105–112).

Подобные данные можно встретить практически в любом руководстве по астме, если в нем есть соответствующий этой

теме раздел. Но тем не менее, следует привести еще одно описание отечественных исследователей: «Наиболее полные морфологические данные о состоянии бронхов и легочной ткани были получены при аутопсиях больных, умерших на высоте астматического приступа. ...Практически все генерации бронхов, вплоть до респираторных бронхиол, заполнены густыми серовато-желтыми слепками мокроты (бронхиального секрета), которые выдавливаются в виде тонких «червячков»... При гистологическом исследовании в просветах РЕЗКО РАСШИРЕННЫХ БРОНХОВ И БРОНХИОЛ (выделено мною. — авт.) обнаруживают слизистые пробки...» (Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы. В 2-х томном сборнике «Бронхиальная астма». Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997, т. 1, с. 21). Последнее описание замечательно тем, что при более тщательном — гистологическом — исследовании описывается картина резко расширенных бронхов и бронхиол, просвет которых заполнен пробками из слизи. Это свидетельство того, что смерть при астме обусловлена не генерализованным спазмом бронхиальной мускулатуры (вряд ли можно себе представить, что астматику в тяжелом приступе не проводилось массивное лечение препаратами, снимающими бронхоспазм), а тотальной закупоркой всех воздухопроводящих ветвей — от бронхов до респираторных бронхиол. Чтобы ясно продемонстрировать, до какого уровня и на какое количество бронхиальных ветвей распространяется этот процесс, рассмотрим схему строения воздухопроводящей зоны легких от бронхов до бронхиол.

Подробное описание воздухопроводящей зоны легких представил швейцарский ученый Э. Вейбель в своей книге «Морфометрия легких человека» (Weibel E.R. Morphometry of the human lung. Springer-Verlag, 1963), переведенной на русский язык в 1970 г. В разделе «Геометрия и размеры воздухоносных путей кондуктивной (воздухопроводящей) и транзитной (переходной) зон» он педантично сопоставляет данные реальных измерений человеческих легких и математического вычисления их моделей. На рис. 2 изображены основные зоны «условного» легкого, как автор их представил в книге.

Бронхиальные ветви 1–16-го порядка деления относятся к кондуктивной (воздухопроводящей) зоне. Они включают бронхи (1–4-й порядок), бронхиолы (4–15-й порядок) и терминальные бронхиолы (16-й порядок). Другие ученые называют ветви 4–10-го порядка деления бронхами среднего и мелкого калибра, но это не меняет сути вещей и поэтому не принципиально.

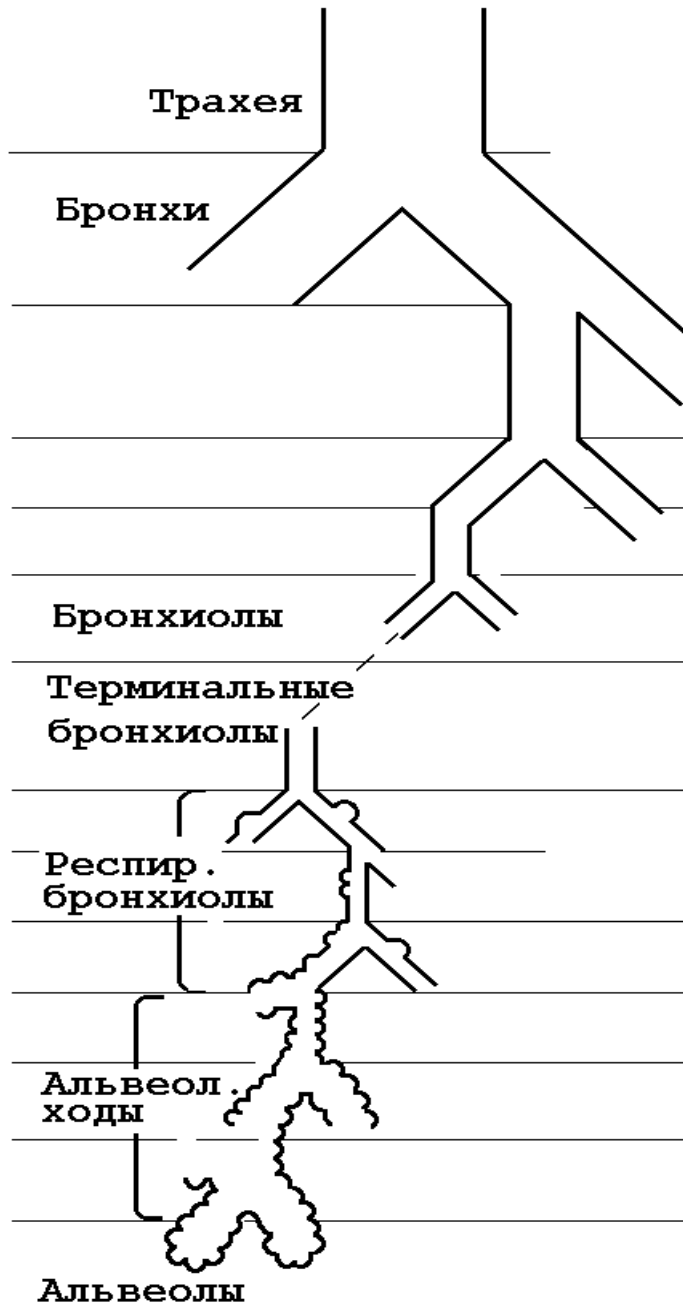


Рис. 2. Основные отделы воздухопроводящей зоны легкого

После 16-го порядка деления берет начало транзитная (переходная) и респираторная зоны. Их основные отделы представлены респираторными бронхиолами (17–19-й порядок) и альвеолярными ходами (20–22-й порядок). Респираторные бронхиолы также осуществляют воздухопроводящую функцию, а вот альвеолярные ходы — уже газообменную. После 22-го порядка деления начинается собственно альвеолярная зона, представленная альвеолами — замкнутыми мешочками. Диаметр ветвей воздухопроводящей зоны, начиная с 10-го порядка деления, составляет от одного до десятых долей миллиметра. Приблизительно подсчитать общее количество воздухопроводящих ветвей с 1-го по 19-й порядок включительно довольно просто: следует 19–20 сегментарных бронхов (3-е поколение) умно-

жить на 2, доходя до 19-го порядка, а затем количество ветвей бронхиального дерева всех уровней сложить вместе. Получается огромная цифра — сотни тысяч ветвей, из которых только не-

сколько десятков тысяч имеют диаметр 1 мм, а размеры остальных — значительно меньше! Расчеты количества воздухопроводящих ветвей и площади поверхности слизистой оболочки на основании анатомического строения и данных Э. Вейбеля (диаметр и длина) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Количество ветвей и площадь поверхности воздухопроводящей зоны

Анатомич. Структура	Порядок поколения	Число ветвей В.С.	Диаметр, см Э.В.	Длина, см Э.В.	Площадь, см ² В.С.	
Бронхи	3	19	0,56	2,76	92,2	
	4	38	0,45	1,27	68,2	
	5	76	0,35	1,07	89,4	
	6	152	0,28	0,9	120,3	
	7	304	0,23	0,76	166,9	
	8	608	0,186	0,64	227,3	
	Бронхиолы	9	1216	0,154	0,54	317,5
		10	2432	0,13	0,46	456,7
11		4864	0,109	0,39	649,3	
12		9728	0,095	0,33	957,6	
13		19456	0,082	0,27	1352,6	
14		38912	0,074	0,23	2079,6	
15		77824	0,066	0,2	3225,7	
Термин. бронхиолы	16	155648	0,06	0,165	4838,5	
Респир. бронхиолы	17	311296	0,054	0,141	7442,5	
	18	622592	0,05	0,117	11436,4	
	19	1245184	0,047	0,099	18192,7	
Суммарно		2490349			51713,4	

Э.В. — данные Э. Вейбеля; **В.С.** — расчеты автора.

Как видно из данных табл. 1, даже на уровне терминальных бронхиол количество воздухопроводящих ветвей превышает цифру в 150 тыс., а уже на уровне респираторных бронхиол превышает 1 млн. ветвей. Общее же количество ветвей воздухопроводящей зоны составляет почти 2,5 миллиона.

Суммарная площадь слизистой на этом уровне превышает площадь тела человека и способна «накопить» достаточное

количество слизи для того, чтобы полностью закупорить дыхательные пути. Ведь по данным Э. Вейбеля, бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, обнаруживаются вплоть до терминальных бронхиол. Вот почему чрезмерная секреция слизи приводит к генерализованной обтурации всех воздухопроводящих путей вплоть до 16-го уровня деления и ниже, асфиксии и смертельному исходу. А сопутствующий спазм бронхиальной мускулатуры и воспалительный отек слизистой оболочки дополнительно усугубляют механическую закупорку бронхиальных и бронхиолярных ветвей, делая их абсолютно непроходимыми.

Итак, патологоанатомические и морфологические данные свидетельствуют о том, что трагический финал астмы — это накопление в бронхиальном дереве чрезмерного количества слизи, с обтурацией просвета дыхательных путей практически на всем их протяжении, развитие тяжелого приступа (или астматического состояния), с асфиксией, кислородной недостаточностью и смертельным исходом. А основой этого являются как острые, так и длительные хронические процессы нарушения слизиобразования в легких. Почему же это имеет место, и как все происходит? Для этого следует коротко рассмотреть механизмы образования слизи в бронхиальном дереве в нормальных и патологических условиях.

Глава 2. Слизиобразование в бронхиальном дереве в норме и патологии

Как и большинство слизистых оболочек, слизистая дыхательных путей покрыта вырабатываемым в бронхах секретом. Но в отличие от слизистых других органов (например, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта), в бронхиальном дереве клетки и железы слизистой оболочки и подслизистого слоя, слой слизи в просвете дыхательных путей, система иннервации и пр. образуют единую структуру — мукоцилиарную систему (МЦС), осуществляющую транспортную функцию. Что же представляет собой МЦС, и в чем заключается ее транспортная функция?

Система мукоцилиарного транспорта предназначена для очищения вдыхаемого воздуха. Нетрудно подсчитать, что средний объем суточной вентиляции взрослого человека составляет 15–20 тыс. литров. И весь этот воздух согревается, увлажняется, очищается от патологических веществ и частиц, подходя к альвеолам практически стерильным. Это обеспечивается мукоцилиарным механизмом очистки (от лат. *mucus* — слизь, *cilia* — ресничка).

Внутренняя поверхность бронхов (слизистая оболочка) построена из особых клеток — реснитчатых. На их поверхности располагаются специальные выросты — реснички, которые совершают непрерывные колебательные движения по направлению к трахее и вместе со слизью, находящейся на ее поверхности, выводят все вредные частицы вверх — в глотку. Из глотки слизь выплевывается или незаметно проглатывается человеком. Процесс этот напоминает движение снизу вверх ленты эскалатора в метро с находящимися на ней людьми.

Слизь, необходимая для нормальной работы мукоцилиарного эскалатора, вырабатывается другими клетками, которые из-за своей формы называются бокаловидными. Для обеспечения нормальной жизнедеятельности слизистой в под-

слизистом слое располагается капиллярная сеть питающих ее кровеносных сосудов (рис. 3).

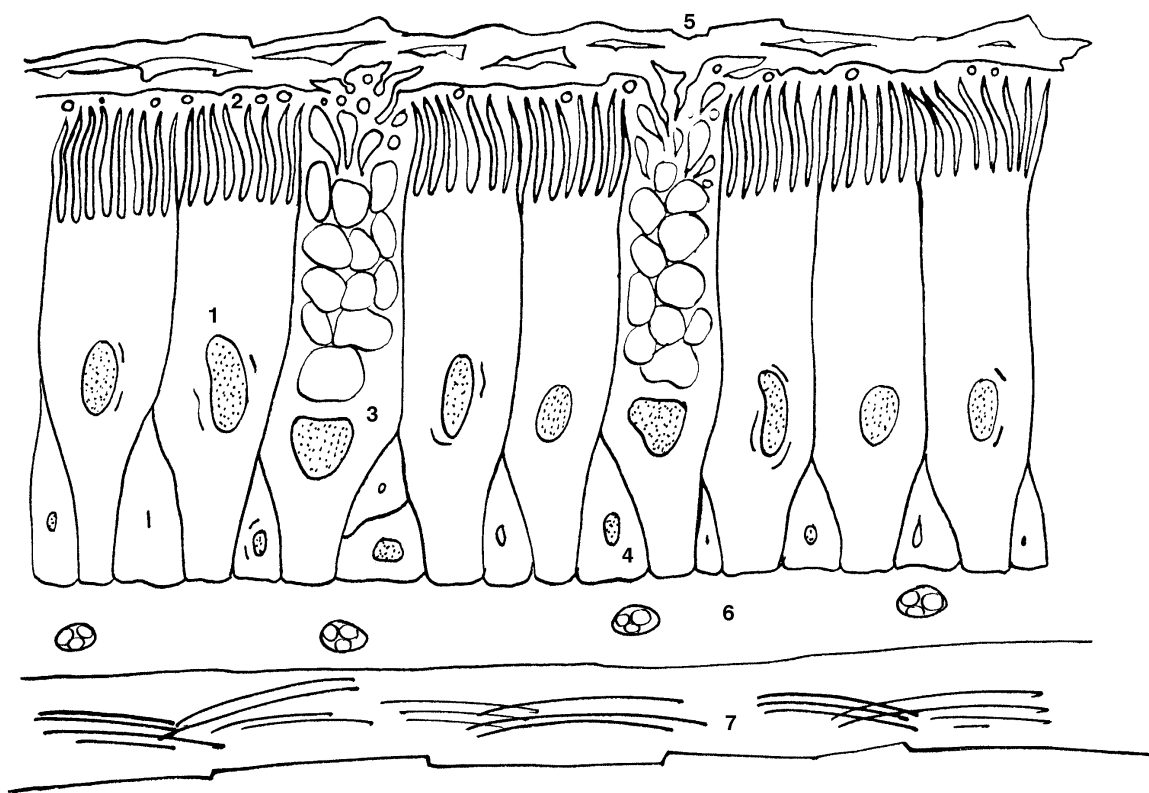


Рис. 3. Слизистая бронхов и мукоцилиарная система:

- 1 — реснитчатые клетки; 2 — реснички; 3 — бокаловидные клетки; 4 — базальные клетки; 5 — слой слизи на поверхности ресничек; 6 — подслизистый слой; 7 — бронхиальная мускулатура

Кроме бокаловидных клеток, в образовании бронхиального секрета участвуют перибронхиальные железы — серозные и слизистые. Серозные клетки и железы продуцируют жидкий секрет, а слизистые — вязкий. Поэтому бронхиальный секрет — это смесь, состоящая из жидкой фазы (части) — золь и вязкой фазы — геля. Эффективная работа мукоцилиарного эскалатора определяется, с одной стороны, активностью колебаний ресничек, а с другой — соотношением фаз гель-золь. Бронхиальная слизь, образующая ленту эскалатора, состоит, таким образом, из двух слоев. Нижний слой, окружающий реснички, — жидкий (золь), а верхний слой, с которым взаимодействуют кончики ресничек, продвигая слизь, — вязкий (гель). Увеличение количества вязкого секрета вы-

зывает слипание ресничек и затрудняет их движение. А избыток жидкой фазы (золя) вообще останавливает эскалатор, так как с поверхности ресничек слизистый слой, образующий его ленту, как бы сползает, и этот сложный механизм выходит из строя.

Слизь не только выводит различные частицы из бронхов, но и осуществляет защитную функцию, предотвращая повреждение слизистой оболочки. Покрывая поверхность слизистой, она осуществляет механическую защиту. Гликопротеины слизи — высокомолекулярные биологические полимеры — способны абсорбировать химические агенты, например окислы серы, азота, защищая слизистую от химического повреждения. Антимикробные вещества — лактоферин и лизоцим — разрушают бактерии, препятствуя развитию инфекционного воспаления, а интерферон, оказывающий противовирусное действие, защищает бронхиальное дерево от вирусов. Присутствующие в бронхиальном содержимом иммуноглобулины класса А оказывают защитное действие путем агглютинации (склеивания) бактерий и вирусов. Защиту от разрушающих слизистую протеолитических ферментов убитых бактерий осуществляет альфа-1-антитрипсин. Кроме гуморальных механизмов защиты, в бронхиальном дереве существуют и клеточные: на поверхности эпителиальных клеток нередко обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты, фагоцитирующие различных микробов, и В-лимфоциты, продуцирующие антитела, в частности иммуноглобулины класса А.

Таким образом, весь вдыхаемый воздух очищается от пыли, химических веществ, микробов и вирусов и, проходя достаточно длинный путь от полости носа, гортани и трахеи до альвеол, увлажняется и согревается. И в нормальных условиях постоянная работа мукоцилиарного эскалатора обеспечивает не только «кондиционирование» воздуха, но и эвакуацию всего количества образующейся за сутки слизи.

Ну а что же происходит в патологических условиях? Развивающийся в бронхиальном дереве воспалительный процесс приводит к повреждению основного звена мукоцилиарной

системы — слизистой оболочки и в первую очередь — клеток мерцательного эпителия. В результате воспаления повреждаются ворсинки реснитчатого эпителия и нарушается плотный контакт между клетками, что приводит к набуханию слизистой оболочки (рис. 4).

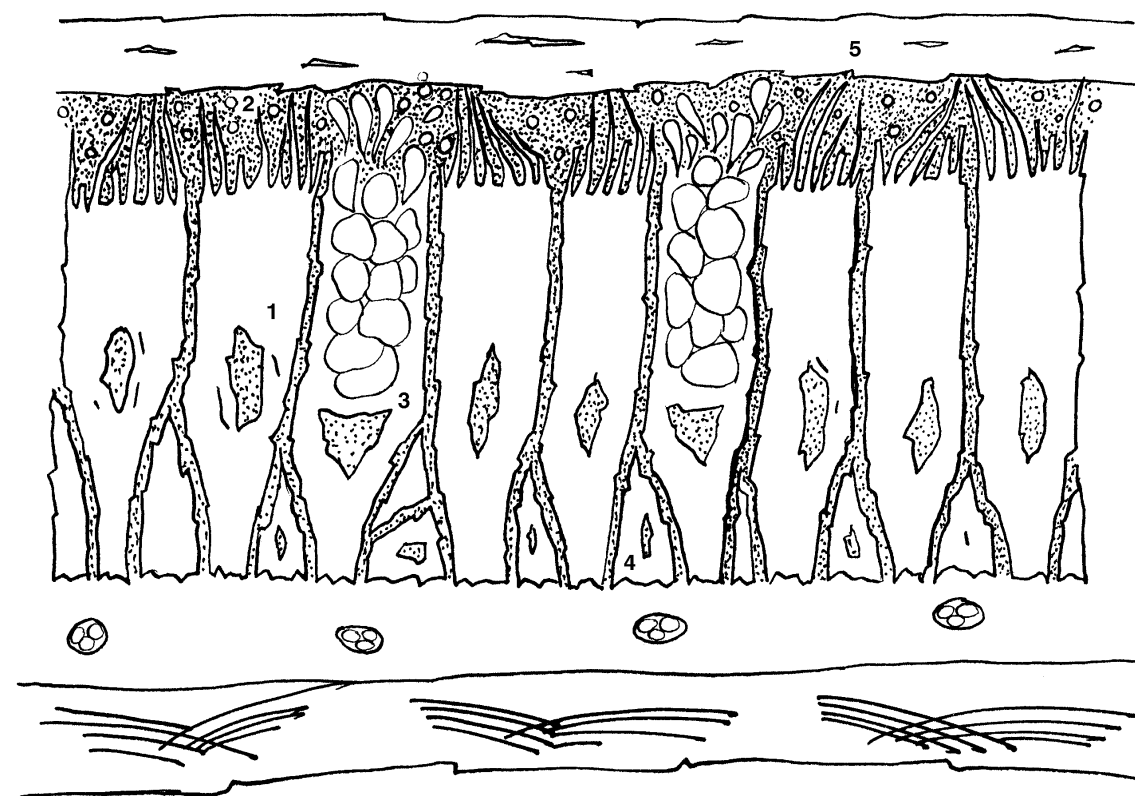


Рис. 4. Повреждение слизистой бронхов при остром воспалении:
1 — реснитчатые клетки; 2 — реснички; 3 — бокаловидные клетки;
4 — базальные клетки; 5 — слой слизи

Повреждение ресничек приводит к нарушению работы мукоцилиарного эскалатора и скоплению слизи в просвете бронхов. Застой слизи в бронхиальном дереве вызывает изменение ее характеристик: вязкости, эластичности, адгезивности (прилипаемости к стенке бронха). Эти характеристики объединяются в понятие «реологические свойства». И в основе ухудшения реологических свойств слизи лежат ее физико-химические изменения.

Физическими измерениями установлено увеличение вязкости, эластичности и адгезии откашливаемой больными мок-

роты. Ухудшение реологических характеристик мокроты — первая причина снижения скорости ее экспекторации (выведения) и застоя в дыхательных путях. Вторая причина ухудшения экспекторации и застоя слизи — увеличение ее количества в дыхательных путях вследствие повышенной продукции бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя бронхов. Причина этого заключается в том, что в результате хронического воспаления количество слизистых клеток в бронхиальном дереве увеличивается, по разным данным, в 2–5 и даже в 10 раз. И третья причина скопления и застоя слизи в дыхательных путях (о которой говорилось выше) — это нарушение работы мукоцилиарного механизма вследствие повреждения воспалительным процессом ресничек мерцательного эпителия.

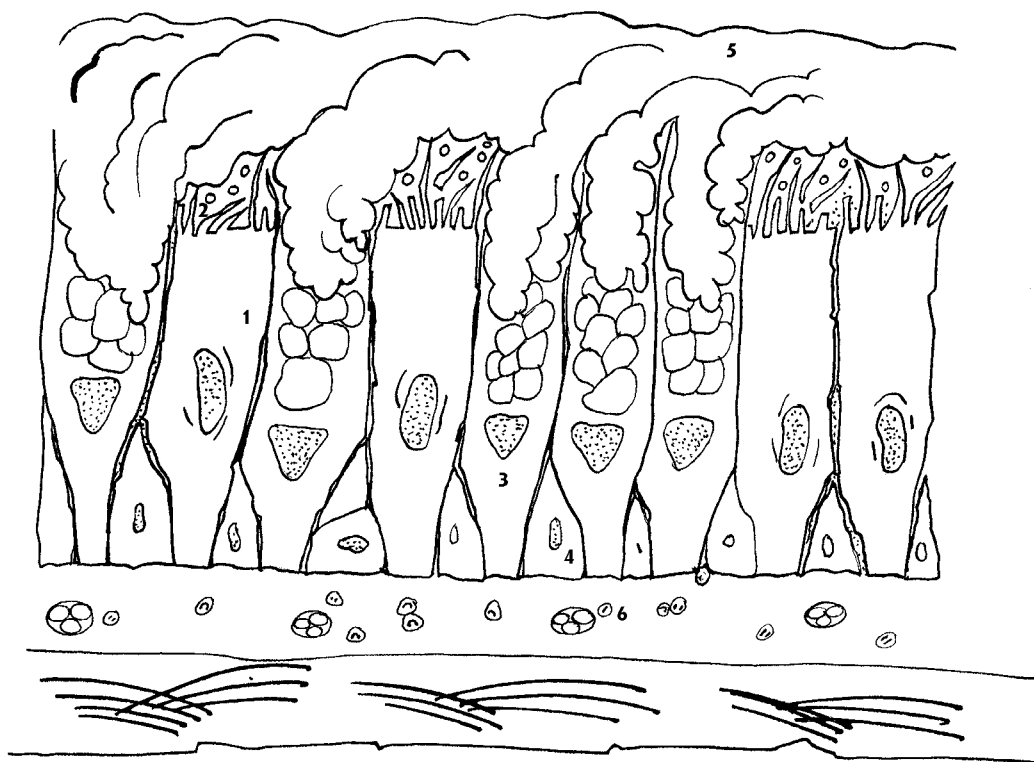


Рис. 5. Изменения слизистой бронхов при хроническом воспалении: 1 — реснитчатые клетки; 2 — поврежденные реснички; 3 — бокаловидные клетки; 4 — базальные клетки; 5 — слой вязкой слизи; 6 — подслизистый слой инфильтрирован клеточными элементами

Хронизация воспалительного процесса в бронхиальном дереве приводит к серьезному изменению структуры слизи—

стой бронхов: необратимо повреждаются реснички цилиарного эпителия, увеличивается количество бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, на поверхности слизистой скапливается большое количество слизи, утолщается и инфильтруется различного рода клеточными элементами подслизистый слой (рис. 5).

ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭВАКУАЦИИ НА ЭТОМ ЭТАПЕ НЕ СПРАВЛЯЮТСЯ С ОЧИЩЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА, И ЭТО ПРИВОДИТ К ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИИ МЕЛКИХ БРОНХИАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ВЯЗКОЙ СЛИЗЬЮ. Но, по-видимому, в силу огромного количества воздухопроводящих ветвей (см. табл. 1), это происходит постепенно и незаметно как для больного, так и для наблюдающего его врача. Еще раз приведем данные американского ученого А. Уоннера (A. Wanner) почти 20-летней давности: «Недавно такие (слизистые. — авт.) пробки нашли в периферических бронхах детей, болеющих бронхиальной астмой, но находящихся в стадии ремиссии болезни, при взятии биопсийного материала на открытом легком. Пробки чаще встречались в бронхах диаметром более 1 мм, но были и в более мелких» (Уоннер А. Морфология обструктивных процессов в воздухоносных путях. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 112).

Более подробно на этом вопросе останавливаться нецелесообразно, ибо данной проблеме посвящены тысячи научных статей, обзоров и книг (в том числе и собственные публикации автора, приведенные в списке литературы).

И выводы большинства исследований свидетельствуют об одном: у большей части погибающих от астмы больных просвет бронхиального дерева обычно полностью забит густой и вязкой мокротой. Очевидно это происходит в случаях, когда скорость накопления слизи превышает скорость ее эвакуации из дыхательных путей. Каким же образом оценить скорость эвакуации слизи из бронхов? Об этом пойдет речь в следующей главе.

Глава 3. Методы исследования эффективности очистки бронхов

Проведенные в физике И. Ньютоном исследования свойств вязких жидкостей и их поведения при движении по капиллярам навели клиницистов на мысль, что мокрота, являясь по своей природе вязкой, при движении по бронхиальному дереву подчиняется тем же законам. И скорость движения ее в значительной мере затрудняется в случае резкого увеличения вязкости, что и наблюдается в обострении заболевания. А это, в свою очередь, приводит к застою бронхиального содержимого и obturации дыхательных путей.

Первые попытки измерения вязкости мокроты, оценки скорости транспорта слизи в бронхах и связи ее с активностью работы мерцательного эпителия, собственно, и позволили сформировать концепцию о строении мукоцилиарной системы, о которой говорилось выше. В нормальных условиях скорость выведения бронхиального секрета определяется, во-первых, цилиарной активностью, а во-вторых, реологическими свойствами слизи.

Исследования нарушений транспорта мокроты у больных астмой начались с попыток связать это с ухудшением реологических свойств — вязкости, эластичности и позже — величины адгезии. Однако при измерении вязко-эластических характеристик результаты получались иногда прямо противоположными ожидаемым. Хотя, справедливости ради, следует сказать, что аксиома, утверждающая, что вязкая и густая мокрота выводится более медленно и откашливается с трудом, подтвердилась. Но не более того.

Неудачи исследователей при измерении вязкости мокроты объясняются тем, что она принадлежит к так называемым «неньютоновским» жидкостям, гетерогенным системам, точное определение вязких свойств которых невозможно, так как их поведение не подчиняется уравнению Ньютона, описывающему движение вязких сред. Исследование молекулярной структуры геля мокроты выявило, что она представляет собой структурированную систему, образованную молекулами гликопротеинов. Под электронным микроскопом структура мокроты представлена длинными волокнами, связанными между собой. Такая структура геля мокроты и обуславливает ее «неньютоновский» характер и придает ему не только вязкие, но и эластичные свойства. Исследование транспорта мокроты в эксперименте выявило, что скорость ее

выведения из дыхательных путей более тесно связана с эластичностью, чем с вязкостью. Однако дальнейшие исследования показали, что мокрота занимает промежуточное положение между жидкими (вязкими) и твердыми (эластичными) телами. Поэтому при измерении вязкости и эластичности в результате механического воздействия структура ее геля может деформироваться, что значительно искажает получаемые результаты.

Что касается адгезивных свойств, то они, обуславливая повышенную «прилипаемость» секрета к стенке бронха, также влияют на эффективность его эвакуации из дыхательных путей. Адгезия тесно связана с поверхностно-активными характеристиками, определяющими величину поверхностного натяжения и влияющими на прочность контакта, образуемого со стенкой бронха. Литературные и наши собственные данные (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1988, 1989) подтвердили, что скорость транспорта мокроты из дыхательных путей тесно связана с адгезивными и поверхностно-активными свойствами.

Но тем не менее, проведенные исследования реологических свойств мокроты в разные фазы болезни и у различного контингента больных не могли объяснить закономерностей obturации дыхательных путей астматиков. Поэтому основные усилия были направлены на определение скорости движения слизи в мукоцилиарной системе.

Используемые способы оценки скорости мукоцилиарного транспорта наиболее часто основаны на определении времени выведения из респираторного тракта ингалированных частиц радиоизотопов, в частности технеция-99. Измерение скорости мукоцилиарного транспорта у здоровых субъектов выявило, что время полного выведения частиц с ингалированным радиоактивным изотопом технецием-99 занимает от 1 до 20 ч, а скорость движения слизи в среднем составляет 4–10 мм/мин. Что касается больных астмой, то выявилось, что даже в фазе ремиссии скорость мукоцилиарного транспорта снижена на 10–55%. В то же время сравнительными исследованиями было выявлено снижение скорости мукоцилиарного транспорта у курящих и пожилых субъектов, не страдающих астмой. Не останавливаясь далее подробно на этой теме, следует лишь отметить, что большинство исследований в этой области, по образному выражению одного из ученых, приводит к «результатам, смущающим и противоречивым».

Таким образом, никто так и не сумел найти ответы на следующие вопросы: 1) в какой мере нарушение слизееобразо-

вания влияет на степень бронхиальной обструкции? 2) почему при одинаковых на первый взгляд нарушениях в мукоцилиарной системе застой, накопление слизи и обтурация бронхиального дерева у одних больных развиваются быстро, а у других — достаточно медленно? и 3) каким образом нарушения слизиобразования при астме связаны с фатальными исходами? Ответам на эти вопросы и посвящены следующие две части книги.

ЧАСТЬ II. НАРУШЕНИЯ ЭКСПЕКТОРАЦИИ И БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Глава 1. Новый подход к оценке эффективности бронхиального очищения

Итак, чрезмерное образование слизи и ее застой в дыхательных путях не только усугубляют нарушения бронхиальной проходимости, ухудшают течение болезни, но и в конечном итоге могут привести к трагическому исходу заболевания.

Несмотря на широкое использование для этой цели отхаркивающих средств различных механизмов действия, терапевты довольно часто встречаются со случаями их полной неэффективности. И причина этого, по всей видимости, лежит в отсутствии клинического подхода, позволяющего выбрать оптимальное лечение в зависимости ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ.

Исходя из существующих представлений, можно утверждать, что процесс очищения дыхательных путей от скопившегося секрета реализуется с помощью мукоцилиарного механизма и кашля, а также зависит от состояния бронхиальной проходимости, реологических свойств и количества скопившейся в бронхах слизи. Исследования последних десятилетий были посвящены в основном применению радиоизотопных методов для отдельной оценки мукоцилиарного и кашлевого клиренса. Используя радиоаэрозольный метод исследования мукоцилиарного клиренса или записывая все кашлевые толчки с измерением количества откашливаемой мокроты одновременно с подсчетом ее радиоактивности, можно отдельно оценить эффективность работы мукоцилиарного механизма или кашля, но только в течение короткого промежутка времени (в связи с небольшим временем полураспада

технеция-99). Поэтому подобный метод дает возможность определить вклад мукоцилиарного или кашлевого механизма в очищение дыхательных путей, но не позволяет оценить эффективность, продолжительность и полноту очищения от всей скопившейся в них слизи, так как это требует особенно продолжительного времени обследования.

В этой связи был предложен другой подход к оценке эффективности бронхиального очищения — измерение времени полного выведения (экспекторации, T_{exp}) бронхиального содержимого, смешанного (или окрашенного) с цветным индикатором (красителем), после его ингаляции в дыхательные пути (Солопов В.Н., 1987). Предложенный метод в принципе позволяет проводить исследование в течение длительного периода времени.

Основная идея заключалась в том, чтобы ввести в дыхательные пути цветной краситель, количества которого было бы достаточно для окрашивания всей массы скопившейся в бронхах слизи. А затем, собирая через равные промежутки времени откашливаемую больным мокроту, оценить время полного выведения, или время экспекторации (T_{exp}), слизи из дыхательных путей астматика. И если бы измеренное время очищения дыхательных путей превысило 24 ч, это бы означало, что не вся накапливающаяся в течение суток слизь эвакуируется из дыхательных путей, и темпы накопления слизи в бронхах превышают скорость ее выведения.

В этой связи следовало внести ясность в следующие вопросы:

1) какова эффективность бронхиального очищения у здоровых и больных субъектов (с бронхиальной обструкцией и без нее) по измеряемому показателю — времени экспекторации (T_{exp});

2) имеются ли особенности нарушений бронхиального очищения у больных астмой;

3) сравнима ли эффективность различных отхаркивающих средств и возможно ли их дифференцированное назначение в зависимости от степени нарушения экспекторации и потенциала конкретного препарата;

4) существуют ли подходы к повышению эффективности отхаркивающей терапии и бронхиального очищения.

В качестве красящего вещества (индикатора) для определения времени экспекторации был выбран собственный гемоглобин обследуемых, который выделялся из эритроцитов венозной крови и ингалировался в дыхательные пути с помощью ультразвукового ингалятора. Гемоглобин был выбран в качестве красителя потому, что в бронхиальной слизи его не бывает, за исключением болезней, связанных с легочным кровотечением, например при раке легкого или туберкулезе.

В бронхиальное дерево обследуемых вводился их собственный гемоглобин, выделенный из эритроцитов венозной крови, в количестве 1,0 г на 20–30 мл физиологического раствора. Для достижения равномерного распределения гемоглобина в дыхательных путях до уровня мелких бронхов и окраски всего скопившегося в бронхах секрета ингаляция продолжалась до 50 мин. Введение раствора гемоглобина проводилось с помощью высокопроизводительного (4 мл/мин по дистиллированной воде) ультразвукового ингалятора, генерирующего частицы размером не более 5 мкм. С профилактической целью — для предотвращения бронхоконстрикции мелких бронхов и неравномерного распределения индикатора (центрального депонирования аэрозоля), особенно характерного для астматиков (Clarke C.W., Pavia D. (eds.). *Aerosols and the Lung. Clinical and Experimental Aspects*. London, Butterworths, 1984), все пациенты перед проведением исследования вдыхали 2 дозы (0,4 мг) беротека. После ингаляции гемоглобина для удаления остатков индикатора изо рта и глотки обследуемым предлагалось прополоскать рот и выпить 300 мл чистой воды.

Интенсивность окраски откашливаемой мокроты оценивалась с помощью амидопириновой реакции: избыток (двойной объем) реактива, состоящего из равных количеств 3% перекиси водорода, 30% уксусной кислоты и 5% спиртового раствора амидопирин, добавляли к 2–3 мл исследуемой мокроты. Интенсивность появляющегося сине-фиолетового окрашивания сравнивали со стандартной пятиступенчатой цветной шкалой. Мокрота собиралась и исследовалась каждые 6 ч до получения трех отрицательных результатов на наличие в ней гемоглобина. Чтобы исключить ошибочные положительные результаты, перед проведением исследования мокрота всех пациентов тестировалась на скрытую кровь (Hb).

В случае положительного результата обследование пациента не проводилось.

Обследуемый контингент включал лиц с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом (с обструкцией и без нее), а также группу здоровых добровольцев.

Все обследуемые были разделены следующим образом: во-первых, на больных и здоровых, во-вторых, на пациентов с астмой и бронхитом и, в-третьих, на лиц с бронхиальной обструкцией и без нее. Предполагалось изучить характер нарушений экспекторации у больных с обструкцией и без нее, выявить особенности этого процесса у астматиков и провести испытания эффективности отхаркивающих средств для коррекции этих нарушений.

Бронхит различной формы в этом исследовании взят для сравнения как наиболее «идеальная» модель болезни (Lopez-Vidriero M.T. & Reid L. Bronchial Mucus in Health and Disease. British Medical Bulletin. 1978, V. 34, N 1, p. 68), проявляющейся преимущественно нарушением слизееобразования, скоплением мокроты в бронхах и формированием обструкции вследствие механической закупорки дыхательных путей без выраженного бронхоспазма и воспалительного отека, характерного для астмы.

Всего в данном исследовании участвовало 195 человек — 127 мужчин и 68 женщин в возрасте от 23 до 67 лет. У 137 из них при спирометрическом исследовании была выявлена бронхиальная обструкция. Среди лиц с нарушениями проходимости дыхательных путей 44 больных (средний возраст — $46,8 \pm 1,95$ лет) страдали неатопической (intrinsic) бронхиальной астмой (БА), 71 человек (средний возраст — $51,6 \pm 7,6$ лет) — обструктивным бронхитом (ОБ) и 22 (средний возраст $46,5 \pm 3,7$ лет) — гнойно-обструктивным бронхитом (ГОБ).

Контрольная группа состояла из 58 человек, у которых бронхиальная обструкция отсутствовала: 18 обследуемых (средний возраст — $37,5 \pm 2,7$ лет) — с необструктивным бронхитом (НБ) и 40 человек — здоровые некурящие добровольцы (средний возраст — $31,5 \pm 6,3$ года) без заболеваний дыхательных путей и занятых работой, не связанной с воздействием профессиональных вредностей.

Контингент больных состоял из лиц, откашливающих не менее 30 мл мокроты в день: 42 пациента с хроническим бронхитом и 34 — с бронхиальной астмой откашливали 30–50 мл мокроты в сутки; 56 больных бронхитом и 10 — астмой откашливали 60–90 мл мокроты в сутки, и у 13 больных хроническим бронхитом суточный объем откашливаемой мокроты составлял 100–200 мл.

Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания с определением объемных и скоростных показателей: ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС_{25–75}, МОС_{75–85}, П₂₅, П₅₀ и П₇₅. Показатели выражались в процентах к должным значениям.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось преимущественно в утреннее время, натощак. Перед обследованием больным отменялись все бронхорасширяющие средства: за 8 ч — симпатомиметики и холинолитики и за 12 ч — препараты теофиллина.

Больным с астмой дополнительно проводилось фармакологическое тестирование с фенотеролом (беротеком) по следующей схеме:

- а) исходное исследование функции внешнего дыхания;
- б) ингаляция 2 инг. доз (0,4 мг) беротека;
- в) повторное исследование ФВД через 20 мин.

Изменение показателей ФВД после ингаляции беротека также выражалось в процентах к должным значениям.

Первые измерения времени экспекторации с помощью собственного гемоглобина показали, что значения этого показателя варьируют в широком диапазоне — от 6 до 192 ч и зависят от формы и тяжести заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Вариабельность величины T_{exp} у обследованных

Характеристика больных	Величина T_{exp} (ч)		
	18–36	42–66	72–192
Преобладающий контингент	НБ, БА	БА, ОБ, ГОБ	ОБ, ГОБ
Количество человек	28	21	20

Зависимость величины времени экспекторации от формы хронического бронхита выглядела следующим образом ($X \pm m$):

необструктивный — $31,0 \pm 4,1$ ч; обструктивный — $64,7 \pm 4,3$ и гнойно-обструктивный — $116,1 \pm 7,8$ (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1987).

В процессе клинических испытаний данного способа были выявлены его недостатки: 1) продолжительное время ингаляции (40–45 мин), необходимое для введения достаточного количества гемоглобина (1,0 г), не позволяет применять широко этот способ у тяжелобольных; 2) травматичность способа, связанная с необходимостью пункции вены или вене-секции; 3) большие временные затраты на выделение аутологичного гемоглобина — 1,5–2,0 ч на каждого больного, что не позволяет применять его при массовых обследованиях; 4) возможность переноса через ингалятор инфекций (например, ВИЧ или вирусного гепатита). Все сказанное выше определило необходимость усовершенствования этого способа исследования.

Известно, что качественные реакции на гемоглобин (скрытую кровь) основаны на индикации его небелковой части — гема. В этой связи и возникла идея выделить гем из донорского гемоглобина и использовать его в качестве индикатора.

Для выделения гема из гемоглобина была разработана следующая методика (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1988): 250 мл донорской эритроцитарной массы гемолизируют тройным объемом дистиллированной воды, а затем для осаждения белков к гемолизату добавляют 500 мл ледяной уксусной кислоты. После отстаивания смеси отбирают надосадочную жидкость и нейтрализуют ее порошком натрия гидрокарбоната до pH 7,5–8,5, добавляя необходимый объем дистиллированной воды. В процессе нейтрализации содержащиеся гем вещества выпадают в осадок. Полученный осадок выпаривают и путем обычного растирания готовят из него мелко-диспергированный порошок. Степень диспергирования определяют путем измерения размера частиц. С этой целью используется световой микроскоп (об. 40) с окулярмикрометром и объектмикрометром с ценой деления 0,01 мм. Измерения показали, что в лабораторных условиях можно получить частицы размером не более 2,5–5,0 мкм, что достаточно для проникновения их как в проксимальные (крупные и средние бронхи), так и в дистальные (мелкие бронхи) отделы респираторного тракта.

Обследование больных с помощью гемсодержащего индикатора включает два основных этапа: 1) ингаляцию индикатора в дыхательные пути обследуемых; 2) определение времени эвакуации индикатора путем постановки качественной реакции на гемсодержащие вещества в последовательно собираемых порциях мокроты.

Ингаляция мелкодиспергированного индикаторного вещества проводится с помощью модифицированного турбоингалятора «спинхалер», который был предложен для введения в дыхательные пути порошков лекарственных средств — антибиотиков, отхаркивающих и пр. (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1988). Чтобы избежать возможных бронхоспастических реакций на ингаляцию порошка индикатора, больные перед исследованием вдыхают 1–2 дозы бронхорасширяющего аэрозоля — беротека, сальбутамола и пр. В некоторых случаях с этой же целью проводится местная анестезия слизистой оболочки верхних дыхательных путей ингаляцией 0,25% раствора новокаина в течение 1–2 мин с помощью обычного компрессорного ингалятора. Определение гемсодержащих веществ в откашливаемой мокроте проводится также с помощью амидопириновой реакции.

Сравнительное обследование субъектов контрольной группы (необструктивный бронхит) и больных с различными формами хронического бронхита двумя методами — с помощью аутологичного гемоглобина и гемсодержащего индикатора показало сопоставимость получаемых обоими методами результатов (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнение двух методов определения величины T_{exp}
($X \pm m$)**

Группа обследуемых	ОФВ ₁ , в % от должн. знач.	T_{exp} , ч, по гемоглобину	T_{exp} , ч, по гем-индикатору	p
Контрольная (НБ)	97,1±2,95 (n=18)	31,4±4,3 (n=13)	30,0±10,3 (n=5)	>0,05
ОБ	47,7±2,1 (n=58)	59,3±5,7 (n=32)	68,8±6,6 (n=26)	>0,05
ГОБ	50,5±6,1 (n=16)	128,0±15,3 (n=9)	101,0±11,8 (n=7)	>0,05

Подобная сопоставимость свидетельствует о том, что время экспекторации (T_{exp}) является объективным показателем, отражающим эффективность бронхиального очищения.

Возник закономерный вопрос: а каково нормальное значение показателя «время экспекторации»? С этой целью была обследована группа здоровых добровольцев. Для определения времени полного выведения ингалированного индикатора в этом случае исследовалась мокрота, откашливаемая здоровыми субъектами после ингаляции им 15 мл гипертонического раствора (15% NaCl + 1% NaHCO₃) в различные интервалы времени: 10 человек через 18 ч, 10 человек через 24 ч, 10 человек через 30 ч и 10 человек через 36 ч.

Исследование здоровых субъектов выявило, что после 36 ч качественная амидопириновая реакция была во всех случаях отрицательной (табл. 4).

Таблица 4

Время выведения индикатора из дыхательных путей здоровых добровольцев

Результат качественной реакции	Время исследования (ч)			
	18	24	30	36
Положительный	2	3	3	0
Отрицательный	8	7	7	10

Таким образом, время полного выведения ингалированного индикатора у них не превысило интервал от 24 до 30 ч. А через 36 ч у всех обследуемых реакция на гем-индикатор в мокроте была отрицательной. Поэтому величина 36 ч была принята в качестве верхней границы нормы.

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что измеряемый различными методами показатель T_{exp} объективно отражает возможности бронхиального очищения как у здоровых субъектов, так и у больных с нарушениями экспекто-

рации различной выраженности. Измерение времени экспекторации у больных хроническим бронхитом свидетельствует о наличии взаимосвязи между тяжестью болезни и выраженностью нарушений бронхиального дренажа. Поэтому очищение дыхательных путей от скопившегося секрета является чрезвычайно важной задачей.

НО ЭФФЕКТИВНО РЕШИТЬ ЕЕ МОЖНО, ПО-ВИДИМОМУ, ПРИ ОДНОМ УСЛОВИИ: ВСЯ ОБРАЗУЮЩАЯСЯ В БРОНХАХ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК СЛИЗЬ ДОЛЖНА ЗА ЭТО ВРЕМЯ ЭВАКУИРОВАТЬСЯ. ТОЛЬКО ТАК МОЖНО ПОЛНОСТЬЮ ОЧИСТИТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ И ВОССТАНОВИТЬ НОРМАЛЬНУЮ БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ.

Это согласуется с тем фактом, что время полного выведения гем-индикатора у основной массы здоровых субъектов не превышает 24–30 ч. Поэтому в качестве нормальной величины показателя $T_{\text{exр}}$ следует принять время 24–30 ч и дальнейший сравнительный анализ проводить с учетом этого значения.

Таким образом, различная выраженность нарушений бронхиального дренажа у больных обследованных групп, вариабельность показателя $T_{\text{exр}}$ в пределах каждой группы свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к лечению с учетом терапевтических возможностей назначаемых отхаркивающих средств. Поэтому представлялось интересным сравнение эффективности различных отхаркивающих препаратов. Результатам этих испытаний и посвящена следующая глава.

Глава 2. Эффективность отхаркивающих средств

Для сравнительного изучения эффективности отхаркивающих средств была предложена следующая схема: 1) исходное определение величины времени экспекторации T_{exp} и величины адгезии мокроты; 2) назначение отхаркивающего средства; 3) повторное определение величины T_{exp} на фоне лечения назначенными препаратами в течение первых 3–4 дней их приема и 4) ежедневное измерение адгезии мокроты на фоне лечения отхаркивающими средствами.

Объективная оценка эффективности отхаркивающих препаратов основывалась на подсчете предложенного коэффициента — «эффективность экспекторации» (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1988, 1989), отражающего изменение показателя T_{exp} на фоне лечения назначенным препаратом в процентах относительно исходных значений.

$$\text{Эффективность экспекторации} = \frac{T_{\text{exp}} \text{ исходное} - T_{\text{exp}} \text{ повторное}}{T_{\text{exp}} \text{ исходное}} \times 100\%$$

Для уточнения механизма действия пероральных отхаркивающих средств проводилось исследование адгезивных свойств мокроты — исходно и на фоне лечения отхаркивающими препаратами.

Адгезивные свойства мокроты оценивались путем измерения силы ее прилипания к стеклу в момент отрыва. Для проведения исследования у пациентов собиралась утренняя порция мокроты в сухие чистые флаконы. Измерения проводились следующим образом: около 0,5 г исследуемого материала помещалось на чистое сухое предметное стекло и затем накрывалось контактной стеклянной пластиной отрывающего устройства. Сила отрыва определялась тензометрической системой отрывающего устройства, а величина адгезии вычислялась по формуле:

$$A = \frac{F}{S}$$

где A — величина адгезии (N/m^2), F — сила отрыва (N), S — площадь контакта (m^2). Каждое измерение выполнялось три раза, и затем рассчитывалась средняя величина (Солопов В.Н. и др., 1984).

Группу сравнения составили 29 человек (12 — с бронхиальной астмой и 17 — с хроническим бронхитом), которые не получали отхаркивающих средств, но были обследованы по полной программе параллельно с основной группой.

Для сравнительного исследования были выбраны три современных пероральных отхаркивающих средства — амброксол, бромгексин, S-карбоксиметилцистеин и два ингаляционных препарата — N-ацетилцистеин и натрия бикарбонат, применявшийся в виде водного раствора и сухого аэрозоля.

Курс лечения отхаркивающими препаратами для оценки их эффективности продолжался в течение 10–15 дней. Использовались следующие дозы препаратов: 1) пероральные средства: амброксол — 90 мг в день, бромгексин — 96 мг в день, S-карбоксиметилцистеин — 1,5 г в день; 2) ингаляционные средства: ацетилцистеин — 800 мг в день (по 400 мг на 15 мл физиологического раствора 2 раза в день) и 2% раствор натрия бикарбоната (по 15 мл два раза в день). Ингаляции растворов ацетилцистеина и натрия бикарбоната проводились с помощью ультразвукового ингалятора до полного введения всего объема раствора. Ингаляции натрия бикарбоната в виде мелкодиспергированного сухого аэрозоля проводились с помощью модифицированного ингалятора «спинхалер» по 0,5 г 3 раза в день.

Пероральные отхаркивающие средства назначались больным бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, а ингаляционные (во избежание бронхоспастических реакций и удушья на ингаляцию) — только пациентам с хроническим бронхитом.

Изменение показателя T_{exp} на фоне лечения отхаркивающими препаратами представлено в табл. 5. Как видно из данных этой таблицы, величина времени экспекторации достоверно уменьшается у пациентов, получавших лечение отхаркивающими средствами, и почти остается без изменения у лиц, не получавших его. Исследование функции внешнего дыхания у этих больных выявило, что уже в первые три дня

отхаркивающей терапии показатель $ОФВ_1$ (выраженный в % от должных значений) достоверно ($p < 0,01$, $n=89$) вырос с $52,4 \pm 2,46$ до $61,6 \pm 1,66\%$ ($X \pm m$).

Таблица 5

Динамика показателя T_{exp} на фоне лечения отхаркивающими препаратами ($X \pm m$)

Лечение	Препараты	T_{exp} , ч		p
		Исходно	На фоне лечения	
Пероральные средства	Амброксол (n=21)	$45,3 \pm 4,9$	$26,7 \pm 3,8$	$< 0,01$
	Бромгексин (n=18)	$59,1 \pm 5,7$	$36,4 \pm 5,6$	$< 0,01$
	S-Карбоксиметилцистеин (n=16)	$60,8 \pm 8,6$	$39,8 \pm 5,9$	$< 0,05$
Ингаляционные средства	Ацетилцистеин (n=7)	$86,6 \pm 11,5$	$36,9 \pm 5,3$	$< 0,05$
	2% раствор $NaHCO_3$ (n=14)	$96,9 \pm 12,0$	$36,0 \pm 2,6$	$< 0,01$
	Сухой аэрозоль $NaHCO_3$ (n=13)	$73,9 \pm 5,7$	$37,4 \pm 8,8$	$< 0,01$
Без отхаркивающих средств	(n=29)	$62,1 \pm 8,6$	$53,5 \pm 9,7$	$> 0,05$

При сравнении с группой, не получавшей отхаркивающей терапии, $ОФВ_1$ не изменился ($X \pm m$): исходная величина составляла $56,1 \pm 5,7\%$, а через три дня — при повторном измерении — $51,4 \pm 5,3\%$.

Итак, при назначении отхаркивающих средств величина T_{exp} уменьшается. Каким же образом изменяются адгезивные свойства бронхиального содержимого при назначении различных отхаркивающих препаратов? Измерение адгезии мокроты во время курса отхаркивающей терапии выявило положительное влияние амброксола и бромгексина на этот показатель уже к 1–5–му дню лечения (табл. 6). В то же время на фоне лечения S-карбоксиметилцистеином адгезия мокроты не изменялась.

В группе больных, не получавших отхаркивающих средств, динамика адгезии мокроты на протяжении 1–15–го дня была такой же как у лиц, получавших S-карбоксиметилцистеин.

Таблица 6

**Влияние пероральных отхаркивающих средств
на адгезию мокроты ($X \pm m$)**

Препарат	Адгезия мокроты, $\times 10^4 \text{ N/m}^2$			
	Исходно	1–5–й день лечения	6–9–й день лечения	10–15–й день лечения
Амброксол (n=21)	0,35±0,04	0,28±0,06	0,30±0,09	0,30±0,09
Бромгексин (n=18)	0,35±0,05	0,28±0,07	0,29±0,07	0,29±0,06
S–Карбоксиметилцистеин (n=16)	0,33±0,08	0,35±0,09	0,54±0,15	0,35±0,10
Без отхаркивающих средств (n=12)	0,36±0,05	0,49±0,10	0,37±0,16	0,30±0,10

Различается ли эффективность пероральных и ингаляционных отхаркивающих средств? Обратимся к табл. 7 и 8. Как видно из табл. 7, несмотря на различие в механизмах действия (в частности, по влиянию на адгезию мокроты), пероральные отхаркивающие средства по своей эффективности достоверно не различаются ($p > 0,05$). Причем средняя эффективность этих препаратов не превышает 30–40%.

Таблица 7

**Эффективность экспекторации пероральных отхаркивающих
средств ($X \pm m$)**

№	Препарат	Эффективность экспекторации, %
1	Амброксол	41,2±5,1*1–2
2	Бромгексин	37,9±8,6*2–3
3	S–Карбоксиметилцистеин	30,4±7,6

*1–2 — $p > 0,05$, по сравнению со 2–й группой; *2–3 — $p > 0,05$, по сравнению с 3–й группой.

Несколько иная картина наблюдается при оценке эффективности ингаляционных отхаркивающих средств.

Таблица 8

Эффективность экспекторации ингаляционных отхаркивающих средств ($X \pm m$)

№	Препарат	Эффективность экспекторации, %
1	N-Ацетилцистеин	$55,3 \pm 5,3^{*1-2}$
2	2% раствор натрия бикарбоната	$58,4 \pm 3,8^{*2-3}$
3	Сухой аэрозоль натрия бикарбоната	$52,5 \pm 9,7$

*1-2 — $p > 0,05$, по сравнению со 2-й группой; *2-3 — $p > 0,05$, по сравнению с 3-й группой.

Как видно из данных табл. 8 (по сравнению с табл. 7), эффективность ингаляционных средств по сравнению с пероральными значительно выше, хотя между собой в группе они практически не различаются: средний показатель составляет 50–60%.

Любопытными оказались результаты исследования динамики показателя T_{exp} на фоне отхаркивающей терапии, в зависимости от его исходных значений. Оценка также проводилась отдельно для пероральных и ингаляционных препаратов.

Таблица 9

Динамика показателя T_{exp} на фоне пероральной отхаркивающей терапии в зависимости от исходных значений ($X \pm m$)

Величина T_{exp} в группах	T_{exp} , ч		p
	исходное	на фоне лечения	
До 48 ч (n=19)	$36,4 \pm 2,9$	$24,4 \pm 4,8$	<0,05
54–66 ч (n=21)	$61,3 \pm 1,9$	$48,0 \pm 6,3$	<0,05
72 ч и выше (n=15)	$105,4 \pm 8,1$	$49,1 \pm 6,7$	<0,01

Результаты этих расчетов, отражающие возможности коррекции нарушений экспекторации препаратами в различной

форме — пероральной или ингаляционной, представлены в табл. 9 и 10. Как видно из табл. 9, при применении пероральных отхаркивающих препаратов полная компенсация нарушенного бронхиального очищения была достигнута при исходных значениях T_{exp} до 48 ч. В случае же выраженного замедления эвакуации (свыше 54 ч) эффективного очищения дыхательных путей не достигается.

Иная картина наблюдалась при применении ингаляционных отхаркивающих средств (табл. 10). Данные табл. 10 свидетельствуют о более высокой эффективности ингаляционных отхаркивающих средств в улучшении бронхиального дренажа. В то же время они демонстрируют и то, что у больных с показателем T_{exp} 72 ч и выше не удается полностью восстановить бронхиальный дренаж, хотя скорость очищения дыхательных путей увеличивается в 2 раза!

Таблица 10

Динамика показателя T_{exp} на фоне ингаляционной отхаркивающей терапии в зависимости от исходных значений ($X \pm m$)

Величина T_{exp} в группах	T_{exp} , ч		p
	исходное	на фоне лечения	
До 48 ч (n=4)	43,5±2,9	12,0±4,2	<0,01
54–66 ч (n=10)	60,0±2,4	28,8±4,6	<0,001
72 ч и выше (n=20)	107,1±5,7	45,6±4,9	<0,001

Таким образом, данные проведенного обследования выявляют тот факт, что нарушения экспекторации у больных с обструкцией дыхательных путей могут значительно варьировать в зависимости от формы и тяжести заболевания. Назначение отхаркивающих средств позволяет улучшить, а в ряде слу-

чаев — полностью восстановить нормальный бронхиальный дренаж. Наиболее эффективна для этой цели ингаляционная отхаркивающая терапия. В то же время очевидно, что в случаях, когда T_{exp} превышает 72 ч, полной компенсации бронхиального очищения не достигается.

И именно на возможности или невозможности полного восстановления нарушенного бронхиального дренажа основана предлагаемая далее классификация нарушений экспекторации.

Глава 3. Классификация нарушений экспекторации

Проанализируем данные проведенного исследования. Сопоставимость средней величины T_{exp} у лиц с необструктивным бронхитом и времени выведения индикатора в группе здоровых добровольцев (см. табл. 2 и 3) свидетельствует о том, что формирование нарушений экспекторации в первую очередь определяется наличием бронхиальной обструкции: нарушение проходимости дыхательных путей приводит, как правило, к замедлению работы мукоцилиарного эскалатора и скоплению слизи в просвете бронхов.

Различная выраженность нарушений экспекторации у пациентов обследованных групп и вариабельность показателя T_{exp} внутри каждой группы (см. табл. 2) определяют необходимость использовать дифференцированный подход к лечению, принимая во внимание эффективность назначаемого отхаркивающего препарата.

Однако проведенные исследования показали, что эффективность отхаркивающих средств, назначаемых перорально, не превышает в среднем 30–40% (см. табл. 7). Это можно объяснить тем фактом, что опосредованное действие на реологические свойства мокроты может улучшить ее транспорт до определенного предела. Как выяснилось при сравнительном исследовании, пероральные отхаркивающие средства различаются по механизмам действия. Поэтому возможно, что лечебный эффект ряда препаратов повысится при их комбинации, например амброксол + S-карбоксиметилцистеин, или при использовании аналогичных сочетаний. В то же время полная компенсация имеющихся нарушений экспекторации пероральными отхаркивающими средствами достигается только в случаях, когда исходный показатель T_{exp} не превышает 48 ч. В случаях превышения этого времени (54 ч и выше) полной компенсации бронхиального очищения не достигается (см. табл. 9).

Дальнейшее повышение эффективности отхаркивающей терапии и компенсация выраженных нарушений экспекторации, когда измеряемый показатель T_{exp} превышает 48 ч, могут быть достигнуты использованием активных методов санации дыхательных путей, стимулирующих кашлевой механизм эвакуации мокроты. Проведенные исследования показали более высокую эффективность ингаляций отхаркивающих средств в восстановлении бронхиального дренажа. Однако эффективность аэрозольной терапии, основанной на стимуляции кашлевого механизма эвакуации в сочетании с улучшением реологических свойств мокроты, также лимитирована — она не превышает в среднем 50–60% (см. табл. 8). И в то же время очевидно, что у пациентов с показателем T_{exp} , превышающим 66 ч (72 ч и выше), компенсации бронхиального очищения не достигается (см. табл. 10).

Из всего сказанного можно сделать по крайней мере два вывода:

1. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ДОЛЖНА БЫТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ В ЗАВИСИМОСТИ НЕ ОТ ХАРАКТЕРА РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОДЕРЖИМОГО БРОНХОВ, А ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЭКСПЕКТОРАЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ИСПОЛЬЗУЕМОГО ПРЕПАРАТА.

2. В СЛУЧАЯХ ОСОБО ВЫРАЖЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ЭКСПЕКТОРАЦИИ (КОГДА ВЕЛИЧИНА ПОКАЗАТЕЛЯ T_{exp} ПРЕВЫШАЕТ 72 ЧАСА) КОМПЕНСИРОВАТЬ ИМЕЮЩИЕСЯ НАРУШЕНИЯ НАЗНАЧЕНИЕМ ПЕРОРАЛЬНЫХ ИЛИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ОТХАРКИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПО ОБЫЧНЫМ СХЕМАМ НЕВОЗМОЖНО.

Опираясь на это утверждение, можно выделить три степени нарушений экспекторации — от I до III, представив это в виде следующей классификации (табл. 11).

Нарушения экспекторации первой степени могут быть компенсированы назначением современных пероральных отхаркивающих средств, а второй степени — ингаляционной терапии. Возможность полной коррекции нарушений экспектора-

ции первой и второй степени с помощью современных отхаркивающих средств в пероральной или ингаляционной форме позволяет рассматривать их как компенсированные.

Таблица 11

Классификация нарушений экспекторации

Величина T_{exp} , ч	Степень нарушений	Стадия
6–30	0	
36–48	I	Компенсированная
54–66	II	Компенсированная
72 и выше	III	Декомпенсированная

Выраженные нарушения экспекторации третьей степени не могут быть полностью устранены назначением отхаркивающих средств в той или иной форме и поэтому должны рассматриваться как декомпенсированные.

Для иллюстрации приведем данные обследования 12 пациентов с хроническим бронхитом (8 — ОБ и 4 — ГОБ), у которых компенсация нарушений экспекторации оказалась невозможной, несмотря на то, что обострение инфекционно-воспалительного процесса в бронхиальном дереве стихло и была достигнута нестойкая ремиссия заболевания (табл. 12).

Таблица 12

Величина показателя T_{exp} в фазе обострения и 3 мес. спустя у пациентов, не достигших стойкой ремиссии ($X \pm m$)

Пациенты	Величина T_{exp} , ч		p
	в фазе обострения	3 мес. спустя	
ОБ (n=8)	69,0±12,1	58,5±12,5	>0,05
ГОБ (n=4)	151,0±18,1	144,0±12,1	>0,05

Каковы же возможные пути коррекции нарушений экспекторации III степени? Эмпирический подход клиницистов определил тактику в отношении этих пациентов (страдающих в основном гнойно-обструктивным бронхитом). Как правило, она подразумевает проведение санационных бронхоскопий

или эндобронхиальных инстилляций. Однако эти методы лечения не обеспечивают продолжительного и надежного результата, да и количество процедур, как правило, ограничено.

Исходя из данных проведенных исследований, эффективное восстановление и поддержание оптимального бронхиального очищения в такой ситуации может быть достигнуто, во-первых, использованием ингаляционной отхаркивающей терапии и, во-вторых, увеличением количества процедур в течение дня в зависимости от величины T_{exp} (исходной и оптимальной — на фоне лечения), например:

- 1) исходная величина T_{exp} составляет 72 ч;
- 2) оптимальная величина T_{exp} не должна быть выше 36 ч (100%);

$$3) \frac{T_{\text{exp}} \text{ исходная}}{T_{\text{exp}} \text{ оптимальная}} = \frac{72}{36} \times 100\% = 200\%;$$

- 4) средняя эффективность ингаляционной отхаркивающей терапии (две ингаляции в день) равна 55,4% и, таким образом,
- 5) необходимое количество ингаляций в течение дня равно:

$$\frac{200\%}{55,4\%} = 3,61, \text{ или } 3\text{--}4 \text{ ингаляции в день.}$$

Результаты обследования больных хроническим бронхитом 3 мес. спустя после курса проведенного лечения (см. табл. 12) свидетельствуют о том, что выраженные нарушения экспекторации являются одной из причин, не позволяющих достигнуть стабильной ремиссии заболевания. Совершенно понятно, что выраженные нарушения экспекторации, вызванные изменениями в слизистой оболочке (повреждение и атрофия цилиарного эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток), требуют для таких больных длительной систематической терапии, направленной на ежедневную эвакуацию бронхиального содержимого.

Ну а поскольку у этого контингента больных нарушение экспекторации является преобладающим механизмом в формировании бронхиальной обструкции, его эффективная кор-

рекция может обеспечить существенное улучшение легочной функции и прогноза заболевания.

Совершенно иная картина наблюдается у больных астмой, несмотря на то, что морфологические изменения слизистой оболочки дыхательных путей при астме имеют сходный характер с хроническим бронхитом.

В группе больных астмой (см. табл. 2) нарушения экспекторации соответствуют преимущественно первой и второй степени. Почему же многие из них гибнут от тотальной обтурации дыхательных путей вязкой слизью? Может быть это связано с особым характером секрета, закупоривающего бронхиальное дерево? А может быть еще не полностью раскрыта связь нарушений экспекторации со спазмом бронхиальной мускулатуры и воспалительным отеком слизистой при астме? Ответам на эти вопросы и посвящены проведенные исследования, о которых пойдет речь в следующих главах.

Глава 4. Нарушения экспекторации при астме

Первые сравнительные исследования величины T_{exp} у лиц с астмой и бронхитом (табл. 13) выявили интересную особенность: несмотря на статистически достоверно более выраженные нарушения функции внешнего дыхания у больных астмой, показатель T_{exp} у них вдвое ниже, чем у лиц с хроническим бронхитом.

Таблица 13

Показатели ФВД и значения T_{exp} у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ) в обострении ($X \pm m$)

T_{exp} , ч и показатели ФВД, %	БА (n=15)	ХБ (n=15)	p
T_{exp}	41,5±3,4	85,2±10,2	<0,01
ОФВ ₁	46,6±3,6	64,8±5,7	<0,05
П ₂₅	32,9±3,7	54,2±6,2	<0,05
П ₅₀	26,8±5,8	47,3±8,9	>0,05
П ₇₅	13,2±2,8	37,9±8,9	<0,05

Сравним те же показатели в периоде стихания обострения (наступления ремиссии) на фоне или после курса проведенного лечения в стационаре (табл. 14). Из представленных в табл. 14 данных видно, что процесс бронхиального очищения у больных астмой нормализовался полностью, а у больных хроническим бронхитом выявляются нарушения экспекторации второй степени. И у тех, и у других показатели функции внешнего дыхания существенно возросли и по некоторым показателям, в частности ОФВ₁, близки к должным значениям.

Почему же у больных хроническим бронхитом, имеющих даже декомпенсированные нарушения экспекторации, чрезвычайно редко развивается генерализованная обтурация

бронхиальных ветвей слизистым содержимым, а у астматиков это наблюдается довольно часто, приводя их в реанимационное отделение?

Таблица 14

Показатели ФВД и значения T_{exp} у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ) при улучшении состояния ($X \pm m$)

T_{exp} , ч и показатели ФВД, %	БА (n=15)	ХБ (n=15)	p
T_{exp}	21,2±3,2	55,2±3,0	<0,01
ОФВ ₁	78,3±6,8	91,5±6,8	<0,05
П ₂₅	68,3±9,7	89,3±10,0	<0,05
П ₅₀	52,9±8,7	70,1±10,6	>0,05
П ₇₅	32,1±5,8	53,7±7,8	<0,05

Еще в конце 80-х гг. мною в кандидатской диссертации были приведены данные о том, что отсутствие бронхорасширяющего ответа на беротек у больных астмой напрямую связано с нарушениями экспекторации (Солопов В.Н. М., 1987).

Результаты этого исследования в общем виде можно сформулировать следующим образом: чем больше выражены нарушения экспекторации, тем ниже эффективность бронхорасширяющего ответа на бета-2-адреномиметики, в частности, на беротек. Эти и другие данные (см. ссылки из вышеупомянутой книги Э.М. Гершвина «Бронхиальная астма») убедительно доказывают надуманность и несостоятельность долгое время «царствующей» в астмологии теории блокады бронхорасширяющих бета-2-рецепторов.

Данные о связи бронхиального ответа на беротек со степенью нарушений экспекторации у больных астмой, приведенные в моей диссертации, можно представить в виде достаточно демонстративной диаграммы (рис. 6).

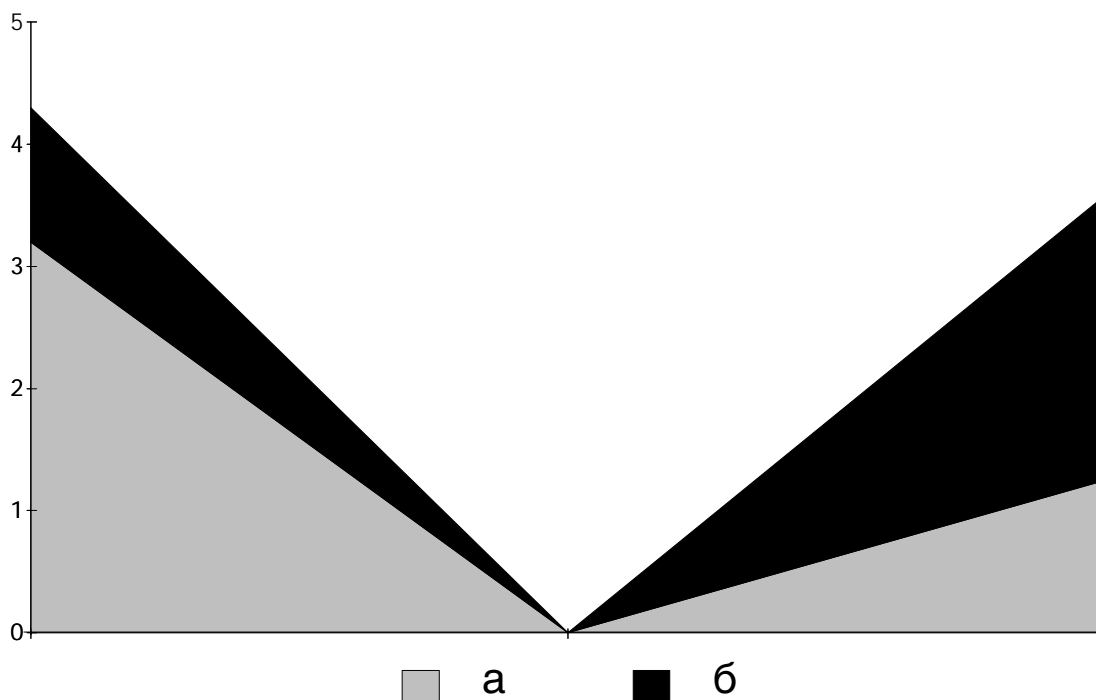


Рис. 6. Относительная эффективность беротека у больных с минимальными (слева) и выраженными (справа) нарушениями откашливания мокроты: а — эффективность беротека; б — степень нарушения экспекторации

Проанализируем данные измерения значений времени экспекторации при различных заболеваниях (табл. 15).

Из табл. 15 видно, что при астме нарушения экспекторации носят минимальный характер и сравнимы по времени выведения индикатора с лицами контрольной группы без обструкции — с необструктивным бронхитом.

Объективность этого наблюдения подтверждается тем, что результаты измерения T_{exp} вполне сопоставимы и при использовании двух различных методов — с помощью аутологичного гемоглобина обследуемых и порошкообразного индикатора гемсодержащих веществ.

Обратимся к корреляционному анализу, то есть к математическому определению взаимосвязи между несколькими признаками, и попытаемся выяснить, есть ли связь между показателями вентиляции, отражающими состояние проходимость дыхательных путей, и временем экспекторации — T_{exp} , отражающим степень нарушения слизиобразования.

Таблица 15

**Величина $ОФВ_1$ и T_{exp} при различных заболеваниях
и сравнении двух методов обследования
($X \pm m$)**

Группы обследуемых	$ОФВ_1$ в % от должн. знач.	T_{exp} , ч, по гемоглобину	T_{exp} , ч, по гем-индикатору	p
Контрольная НБ	97,1±2,95 (n=18)	31,4±4,3 (n=13)	30,0±10,3 (n=5)	>0,05
Основная БА	51,9±5,1 (n=31)	41,5±3,4 ^{нд} (n=15)	53,4±7,6 ^{нд} (n=16)	>0,05
ОБ	47,7±2,1 (n=58)	59,3±5,7* (n=32)	68,8±6,6** (n=26)	>0,05
ГОб	50,5±6,1 (n=16)	128,0±15,3* (n=9)	101,1±11,8** (n=7)	>0,05

Группы БА, ОБ и ГОб по сравнению с контрольной группой (НБ):

* — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$; нд — различие недостоверно.

Результаты корреляционного анализа, опубликованные ранее в сравнительном исследовании (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1987, 1989), приведены в табл. 16.

Таблица 16

**Коэффициент парной корреляции T_{exp} (ч)
с показателями ФВД у обследуемых лиц**

Группы больных	Показатели ФВД, в % к должным значениям			
	ЖЕЛ	$ОФВ_1$	$МОС_{25-75}$	$МОС_{75-85}$
Бронхиальная астма (БА)	-0,126 >0,05	-0,272 >0,05	-0,188 >0,05	-0,121 >0,05
Обструктивный бронхит (ОБ)	-0,317 <0,05	-0,374 <0,01	-0,374 <0,01	-0,373 <0,01

Они представляют зависимость между изменениями показателей ФВД и величиной T_{exp} . И как следует из этих данных, прямая зависимость между нарушением функции внешнего дыхания и величиной времени экспекторации T_{exp} выявляется при обструктивном бронхите, а при астме — нет!

Наличие прямой взаимосвязи между нарушением функции внешнего дыхания и величиной T_{exp} в группе обследованных с обструктивным бронхитом (ОБ) объясняется в первую очередь ведущей ролью нарушений слизиобразования в формировании бронхиальной обструкции у этих больных. Что касается пациентов с бронхиальной астмой, то отсутствие корреляции между показателем T_{exp} и показателями ФВД определяется, вероятно, тем фактом, что в формировании у них бронхиальной обструкции более значимая роль принадлежит спазму бронхиальной мускулатуры и воспалительному отеку, а не только нарушениям экспекторации. По-видимому, при астме даже при достаточно «скромных» нарушениях бронхиального дренажа сопутствующий спазм бронхов и отек их слизистой приводят в 1,5–3 раза (в зависимости от показателя) к более выраженным нарушениям ФВД, чем при хроническом бронхите (см. табл. 13).

Однако проблема заключена не только в усугублении обтурации бронхоспазмом и воспалительным отеком слизистой оболочки, но и в особом характере бронхиального содержимого при астме. Попробуем разобраться в этом вопросе более подробно.

Обратимся к результатам сравнительного измерения адгезии мокроты у больных бронхитом и астмой (табл. 17). Как видно из данных табл. 17, величина адгезии мокроты больных с бронхитом и в стадии обострения болезни, и в стадии наступающей ремиссии достоверно выше таковой у больных с астмой.

Данные таблицы не вносят ясность в вопрос: почему при менее выраженных нарушениях экспекторации и достаточно низких показателях адгезии слизи к стенке бронха при астме имеют место случаи фатального исхода, с выявлением на

вскрытии генерализованного «затопления» дыхательных путей бронхиальным содержимым.

Таблица 17

Сравнительные показатели величины адгезии мокроты при астме и бронхите ($X \pm m$)

Стадия болезни	Величина адгезии $\times 10^4$ н/м ²		p
	Бронхиальная астма	Хронический бронхит	
Обострение	0,58±0,03	0,75±0,04	<0,01
Наступающая ремиссия	0,33±0,01	0,53±0,02	<0,05

Вероятно, проблема определяется совсем другими свойствами бронхиальной слизи. В этой связи попробуем вспомнить историю описания свойств мокроты при астме за все время существования этой проблемы. Наблюдения врачей, описывающих астматические симптомы, свидетельствуют о том, что отделение мокроты с кашлем наблюдается у больных чаще после приступа. Здесь следует сказать, что кашель и мокрота характерны не только для астмы, но и сопутствуют практически всей легочной патологии. Так, еще в 1826 г. в первом подробном описании хронического бронхита, Р. Лаэннек поставил эти симптомы на первое место. Уже тогда было замечено, что обострение хронических заболеваний легких в первую очередь сопровождается увеличением количества мокроты и изменением ее консистенции. Врачи прошлых веков, подмечая некие различия в характере бронхиальной слизи у больных, пытались их различным образом описать. И в их наблюдениях фигурируют такие понятия, как характер мокроты (слизистый, слизисто-гнойный, гнойный), консистенция (жидкая, вязкая, «тягучая»), ее цвет, прозрачность и пр. Ну а относительно характера мокроты при астме было лишь подмечено, что после приступа этой болезни отходит особого вида «стекловидная» мокрота.

Естественно, описательный уровень медицины того времени не позволял найти объективные различия между мокротой

больных астмой и другими болезнями, например бронхитом. Но тем не менее, на иной характер бронхиального отделяемого при астме обращали внимание более 100 лет назад основоположники астмологии — Г. Куршман и Е. Лейден, считая особый характер экссудата при бронхиальной астме причиной ее клинических проявлений.

Позже с развитием микроскопической техники появились новые наблюдения: именно при астме были найдены «стекловидные» микроскопические образования мокроты — спирали Куршмана, являющиеся, как оказалось, слепокками мелких бронхов. Кроме того, в мокроте больных астмой находили большое количество эозинофилов и продуктов их распада — кристаллы Шарко–Лейдена. А одновременное наличие в мокроте кристаллов Шарко–Лейдена и спиралей Куршмана и до настоящего времени считается достоверным признаком этой болезни.

Собственно говоря, этими наблюдениями и до сегодняшнего дня ограничены знания врачей о каком-либо характерном отличии в свойствах бронхиального содержимого при астме. Чем же определяется особенный — «стекловидный» — тип мокроты, нередко наблюдаемый при астме? Для этого следует обратиться к данным физико-химических исследований бронхиальной слизи в норме и патологии.

В нормальных условиях бронхиальная слизь, образующая ленту мукоцилиарного эскалатора, представляет собой вязкий водный раствор молекул биологических полимеров — гликопротеинов, имеющих огромную молекулярную массу — 10^5 – 10^6 . Некоторые из молекул связаны друг с другом, поэтому на поверхности слизистой местами образуется непрерывная лента, выводящая при своем движении снизу вверх инородные частицы из бронхов.

Другие молекулы гликопротеинов не связаны между собой, и это обеспечивает мукоцилиарной ленте большую подвижность и текучесть (рис. 7, а).

Воспалительный процесс, запускающийся в бронхиальном дереве, в силу ряда физико-химических превращений изме-

няет состояние молекул гликопротеинов, и они оказываются связанными между собой поперечными дисульфидными связями — «мостиками» из молекул серы (рис. 7, б).

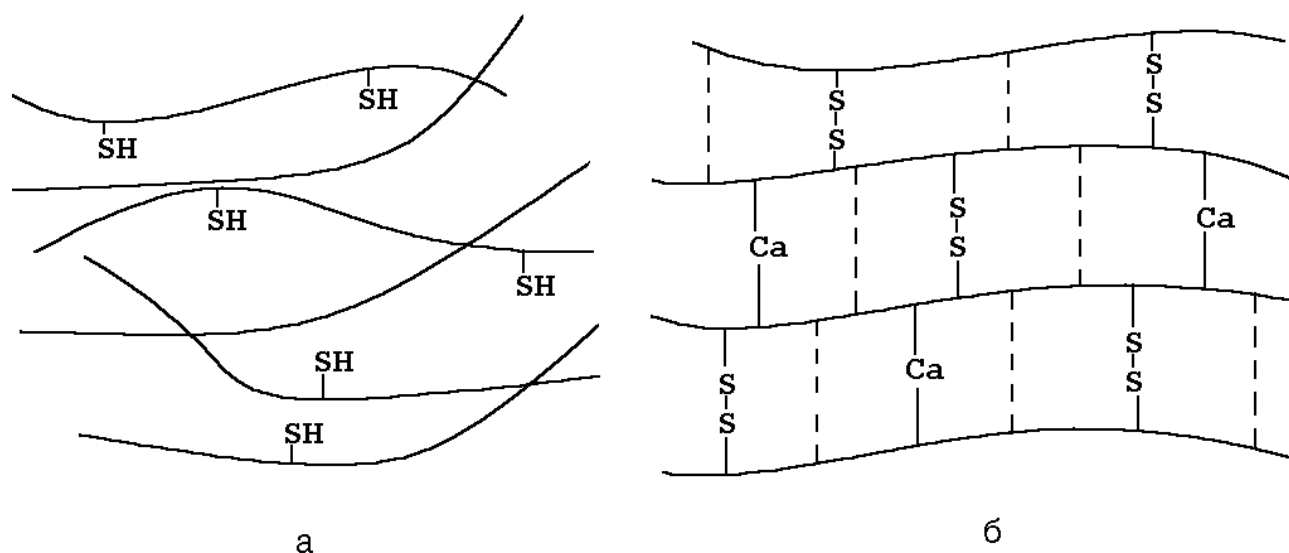


Рис. 7. Структура геля бронхиальной слизи:
а — в норме; б — в патологических условиях

Кроме дисульфидных связей в образовании геля из молекул гликопротеинов участвуют водородные и кальциевые связи. За счет «сшивания» молекул гликопротеинов мокрота приобретает эластический — «резиноподобный» и вязкий — «стекловидный» характер. Аналогами этих превращений являются изменения в похожих системах: раствор крахмала — гель крахмала; раствор желатина — гель желатина; каучук — резина. Именно эти изменения физико-химической структуры и приводят к ухудшению реологических свойств бронхиального содержимого — изменению вязкостных и эластических характеристик.

«Сетчатой» структурой бронхиальной слизи и были обусловлены неудачи исследователей при измерении ее вязкости и эластичности. Именно поэтому слизь нельзя назвать истинно вязкой средой, и в силу «волоконности» ее структуры физики относят ее к «неньютоновским» жидкостям, не подчиняющимся уравнению Ньютона, описывающего поведение жидких сред. Ее нельзя причислить и к эластическим объек-

там (классическим примером которого является резина), поскольку она не является твердым телом. Но всякий, кто видел откашливаемую астматиком слизь, согласится, что она обладает и вязкими, и эластическими свойствами (например, может растягиваться).

Как же исследовать подобную среду? Ведь в процессе воздействия механических измеряющих устройств она деформируется, что, естественно, сказывается на результатах. В этой связи было бы логичнее бы применить физико-химические методы исследования, не оказывающие грубого механического воздействия на исследуемый материал.

Как уже говорилось, основная роль в формировании вязко-эластического геля в бронхиальном содержимом принадлежит прочным дисульфидным связям, образующимся в результате окисления сульфгидрильных (SH) групп гликопротеинов. Поэтому нетрудно прийти к следующим заключениям: во-первых, содержание свободных SH-групп в бронхиальном отделяемом может отражать степень структурированности этой системы. И во-вторых, степень подвижности молекул гликопротеинов — основной составляющей бронхиальной слизи хотя и зависит от многих факторов, должна быть связана с ее вязкостными характеристиками.

Известно, что наиболее простым способом определения концентрации свободных SH-групп является реакция их связывания с ионами тяжелых металлов — ртути, серебра, мышьяка и др.

В работе, которая была проведена совместно с кандидатом биологических наук И.И. Резниковым (Солопов В.Н., Резников И.И. и др., 1988, 1990), для количественного определения сульфгидрильных групп мокроты использовалась реакция связывания SH-групп с молекулами ртути, а полнота их связывания измерялась методом электронного парамагнитного (спинового) резонанса (ЭПР).

Эффект электронного парамагнитного, или спинового, резонанса (который положен в основу метода ЭПР) был открыт нашим отечественным ученым-физиком Е.К. Завойским. Он заключается в том, что вещество, имеющее в своей структуре свободный

(неспаренный) электрон, при помещении в однородное магнитное поле способно поглощать точно определенное количество энергии от подаваемого на него электромагнитного сверхвысокочастотного излучения.

К сожалению, ко времени этого открытия не существовало органических соединений, содержащих стабильный неспаренный электрон в своей структуре, и поэтому в медико-биологических исследованиях метод имел весьма ограниченную сферу применения. Различного рода биологические объекты со свободными (неспаренными) электронами вели себя довольно непредсказуемо. Вероятно поэтому по-настоящему результативных работ в медицине, несмотря на огромные усилия и «несметность» публикаций (одним из «рекордсменов» в этой области являлся А.Э. Калмансон), не последовало (Ажипа Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. М.: Наука, 1983).

Но в середине 1960-х гг. американские ученые впервые синтезировали органические соединения, содержащие стабильный неспаренный электрон — спиновые метки. И самыми перспективными из них (с моей точки зрения как химика) стали соединения, способные ковалентно (химическим путем) связываться с исследуемым веществом, которое становилось как бы меченым. Зная химическую природу связывания, можно было за очень короткий период времени получить огромное количество информации.

Молекулы ртути, с помощью которых проводилось определение SH-групп в мокроте, были химическим путем связаны со стабильным нитроксильным радикалом. Использованная ртутная спиновая метка имела следующую структуру: 4-хлормеркур-2,2,6,6-тетраметилпепиредин-1-оксил. Именно за счет наличия молекулы ртути она прочно связывалась с SH-группами мокроты.

Методика исследования заключается в следующем. У больных собирается утренняя порция мокроты и гомогенизируется с помощью ультразвука. Затем отмеренные для исследования ее порции в количестве от 0,1 до 1,0 мл перемешиваются с 10 мкл спиртового раствора ртутной метки с концентрацией 10^{-3} моль/л, инкубируются в течение 3 мин, после чего записывается спектр ЭПР в области X-диапазона частоты СВЧ. Измерение проводится три раза, затем вычисляется средняя величина. Определенной (с учетом ошибки измерения) концентрацией SH-групп считается та, при которой вся спиновая ртутная метка оказывается связанной (рис. 8). И концентрация свободных сульфгидрильных групп выражается соответственно в моль/л.

Исследование показало, что концентрация свободных сульфгидрильных групп в мокроте астматиков варьировала в широком пределе — от $0,34 \pm 0,03 \times 10^{-4}$ до $0,89 \pm 0,03 \times 10^{-4}$ моль/л. Этим косвенно подтвердилось предположение, что при стихании обострения заболевания и нормализации физико-химических свойств слизи количество дисульфидных сшивок — «мостиков» между молекулами гликопротеинов уменьшается.

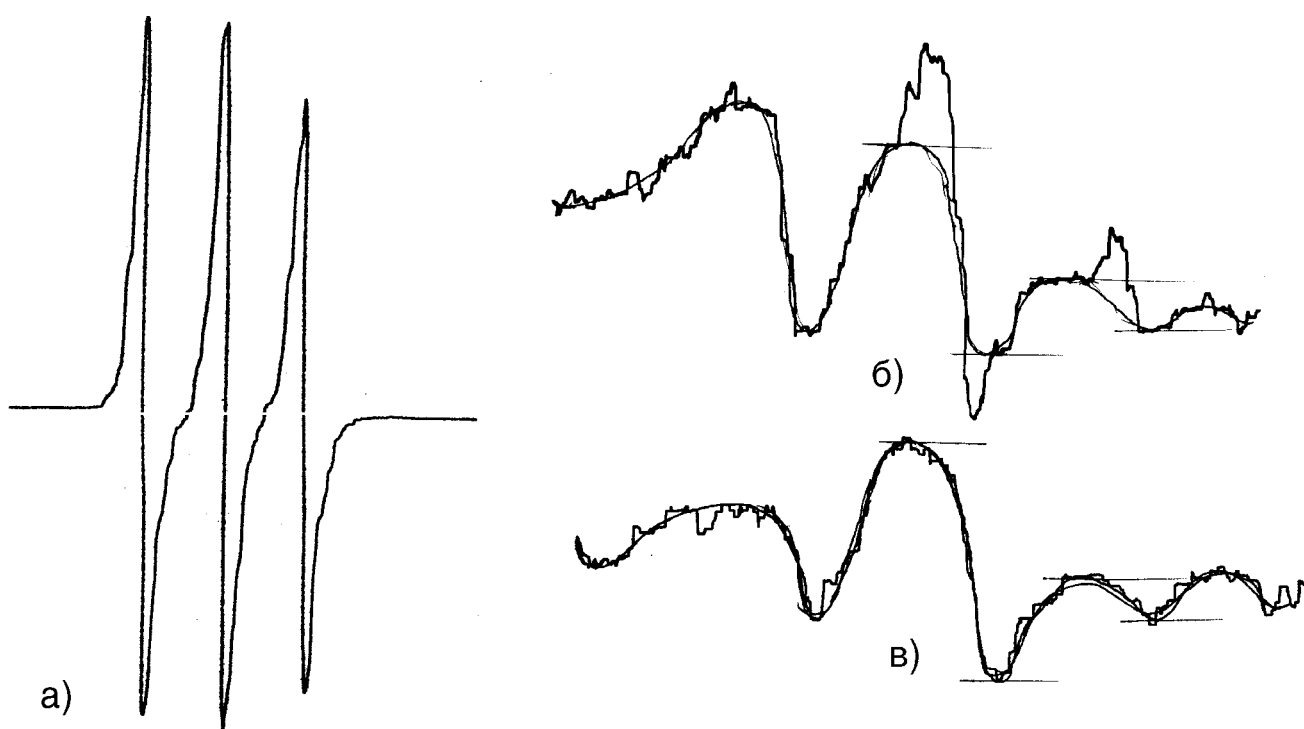


Рис. 8. ЭПР-спектры ртутной метки:

а — свободная метка в растворителе; *б* — частично связанная метка в мокроте; *в* — полностью связанная метка в мокроте (спектры *б* и *в* дополнительно обведены, чтобы был виден момент полного связывания метки — *в*)

При этом количество свободных сульфгидрильных (SH) групп возрастает. Этот показатель может косвенно свидетельствовать об улучшении бронхиального дренажа. Аналогичная динамика — увеличение количества SH-групп при стихании обострения и наступления ремиссии — отмечена и другими авторами при определении их содержания в слизистой бронхов (Servin A., Garcet S., Vu Ngoc Huyen, Cohen Y. // J. Pharmacol. (Paris), 1976, Vol. 7, N 3, p. 275–286). По мнению исследователей, это отражает процесс морфологического

восстановления мерцательного эпителия, поврежденного воспалением. О чем же можно предположить, сопоставив данные синхронного изменения содержания SH-групп в слизистой бронхиальной стенке и бронхиальном содержимом? Подобная закономерность, по-видимому, связана с «пришиванием» дисульфидными связями молекул гликопротеинов к поврежденной слизистой оболочке бронха. С химической точки зрения процесс реализуется довольно просто: две сульфгидрильные группы (от стенки слизистой и молекулы гликопротеина слизи) окисляются в одну дисульфидную связь.

Существование феномена «пришивания» SH-групп молекул гликопротеинов слизи к поврежденной слизистой бронха с образованием дисульфидного «мостика» доказано и в клинических условиях. Этот механизм подтвердился на практике тем, что у 10 больных с выраженными нарушениями экспекторации и неэффективностью ингаляционных отхаркивающих средств удалось вызвать обильное отхождение мокроты внутривенным введением 250 мг 2,3-димеркаптонола (унитиола) — известного препарата — аналога ацетилцистеина, имеющего две активные сульфгидрильные группы в молекуле. Причем предварительное ингаляционное применение этого препарата было неэффективным. Это можно объяснить тем, что при парентеральном введении унитиол разрывает дисульфидные связи со стороны стенки бронха, секретирываясь через нее. В то время как при ингаляционном введении унитиол попадает в просвет бронха, не воздействуя на пристеночный слой слизи. Все вышесказанное обосновывает значимость воздействия на серосодержащие группировки бронхиальной слизи для предотвращения ее структурирования в вязко-эластический гель.

Теоретически возможно не только разрушение дисульфидных связей мокроты тиолами — препаратами, содержащими свободные сульфгидрильные группы, но и блокирование SH-групп бронхиальной слизи до того, как они окислились в дисульфидные связи. А связанные SH-группы глико-

протеинов теряют способность к окислению и образованию дисульфидных «мостиков» в геле бронхиальной слизи.

Теоретическое предположение подтвердилось при испытании эффективности отхаркивающей смеси (известной в иностранной литературе под названиями «Oxymist», «Ascumist», «Ascohal» и «Gumox»), состоящей из натрия бикарбоната, аскорбиновой кислоты и сульфата меди (Ziment I. Hypertonic Solutions, Urea and Ascorbic Acid. In: Braga P.C., Allegra L. (eds.). Drugs in Bronchial Mucology. New York. Raven Press. 1989, p. 137–143). Авторы, предложившие когда-то эту композицию, предполагали, что отхаркивающий эффект щелочных ингаляций усилится воздействием аскорбиновой кислоты и ионов меди (в качестве катализатора), восстанавливающих дисульфидные связи гликопротеинов слизи в свободные сульфгидрильные группы.

В первые дни ингаляционного применения эффективность экспекторации этой смеси была такой же, как и у 2% раствора натрия бикарбоната. Однако более продолжительное лечение привело довольно неожиданно к нормализации показателя времени экспекторации — T_{exp} и значительному уменьшению количества откашливаемой мокроты.

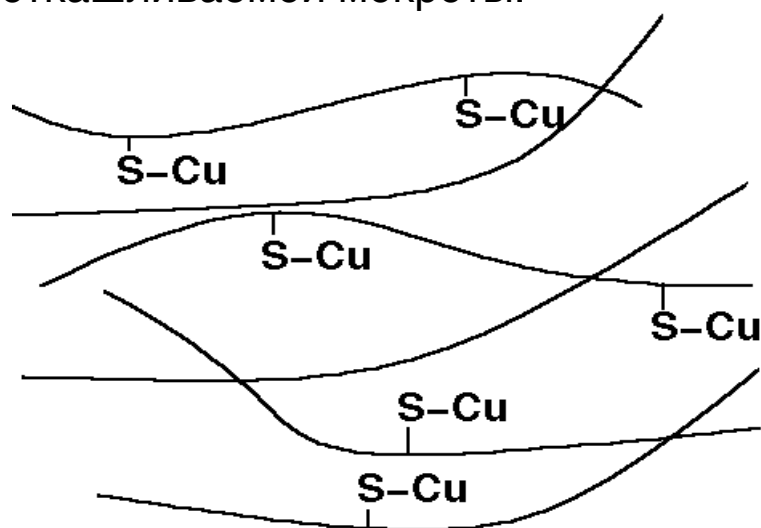


Рис. 9. Блокированные ионами меди SH-группы гликопротеинов

При измерении количества свободных SH-групп в мокроте выяснилось, что они практически не определялись — даже в

концентрации 10^{-5} моль/л спиновая метка оставалась несвязанной. Вывод мог быть только одним: SH-группы были полностью связаны (заблокированы) ионами меди (рис. 9).

Это не позволяет гликопротеинам слизи превращаться в вязко-эластический гель, связывающий большое количество воды, в результате чего увеличивается количество вязкой, трудно откашливаемой мокроты.

Таким образом, выяснилось, что существует другой путь повышения эффективности отхаркивающей терапии: альтернатива увеличению количества ингаляций заключается в связывании SH-групп гликопротеинов слизи и нормализации процессов слизиобразования. В качестве блокаторов SH-групп наиболее пригодны достаточно низкие количества ионов следующих металлов: меди, цинка и серебра. В дальнейших исследованиях была использована модификация стандартной прописи из вышеназванного источника.

Итак, какие же выводы можно сделать из предыдущих глав?

1. Гибель астматиков в подавляющем случае связана с механической обтурацией бронхов слизью.

2. Реологические свойства слизи могут быть изменены значительно или умеренно. В последнем случае механическая обтурация наступает в результате присоединения выраженного бронхоспазма и отека слизистой.

3. И в этой связи, по-видимому, существуют варианты обструкции с различной степенью преобладания спазма, воспалительного отека или обтурации бронхов слизью.

Обсуждению этих вопросов и посвящена следующая часть книги, которую автор представляет читателю.

ЧАСТЬ III. ЭВОЛЮЦИЯ АСТМЫ: АДРЕНАЛИН СПАСАЕТ, АДРЕНАЛИН УБИВАЕТ

Как уже говорилось, основным синдромом астмы является нарушение проходимости дыхательных путей (бронхиальная обструкция), определяющее все клинические симптомы болезни: кашель, одышку, затруднения дыхания и приступы удушья. А основными компонентами обструкции, на которые можно воздействовать при астме, являются спазм мускулатуры бронхов, воспалительный отек слизистой оболочки, а также закупорка (обтурация) просвета дыхательных путей слизью вследствие нарушения ее выведения из дыхательных путей (нарушения экспекторации). И не исключено, что каждый этап эволюции этой болезни имеет свои особенности, основой которых является различное соотношение между патологическими механизмами обструктивного синдрома.

Если подобное различие действительно имеет место, то без учета этих особенностей невозможно наиболее полно и эффективно восстановить нарушенную проходимость дыхательных путей и остановить прогрессирование болезни. Поэтому наиболее целесообразно подходить к терапии астмы с учетом возможного преобладания одного из трех патофизиологических механизмов: спазма, воспалительного отека слизистой оболочки бронхов или механической обтурации их просвета слизистыми пробками.

ИМЕННО ЭТОМУ И БЫЛО ПОСВЯЩЕНО ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ИЗЛОЖЕННОЕ В ДАННОЙ ЧАСТИ: ВЫДЕЛЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У СТРАДАЮЩИХ АСТМОЙ И ПОИСКУ ИХ ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ С ЕСТЕСТВЕННОЙ ЭВОЛЮЦИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Ранее эта научная работа была опубликована в виде отдельной обобщающей статьи в небольшой книге: Солопов В.Н. Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает. М., 1992, основу которой составили опубликованные и неопубликованные данные исследований, проведенных в период с 1987 по 1992 год.

Глава 1. О поставленной задаче, методах ее решения и обследованном контингенте

Поставленная задача представлялась достаточно трудной: необходимо было обследовать довольно большое количество больных астмой, оценив статус каждого субъекта по целому ряду параметров: состоянию ФВД, результатам фармакологических тестов, степени нарушения экспекторации, результатам исследования мокроты, данным иммунологического и аллергологического исследований и всех индивидуальных особенностей, имеющих отношение к легочным болезням, например курения. Поэтому, помимо собственно проводимого обследования, были проанализированы амбулаторные карты и истории болезни больных, с целью выявления в них максимума объективной информации.

Были проанализированы истории болезни и обследованы 396 больных, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 16 до 69 лет: 278 женщин и 118 мужчин, средний возраст которых составил ($X \pm m$): $43,2 \pm 0,67$ и $41,1 \pm 1,22$ года соответственно.

ДИАГНОЗ «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА» С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМУЛИРОВКАМИ: АТОПИЧЕСКАЯ, ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ, АСПИРИНОВАЯ И ПР., БЫЛ УСТАНОВЛЕН У НИХ РАНЕЕ И ЗАФИКСИРОВАН В АМБУЛАТОРНЫХ КАРТАХ И В ВЫПИСКАХ ИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ОТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ.

Это следует подчеркнуть в связи с существующими попытками очередного пересмотра классификации астмы, не выделяющей каких-либо отдельных форм болезни, а разделяющей ее только по степени тяжести.

У 42 пациентов ранее была выявлена повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли и шерсти животных. В связи с этим в учреждениях, где они наблюдались, проводилась специфическая гипосенсибилизация «виновными» аллергенами. Однако положительного результата от проведенного лечения аллергенами не отмечалось, и более того полностью отсутствовал эффект при попытках элиминации «виновного» аллергена. У 52 пациентов выявлена непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП), 24 пациента были курильщиками, а 74 — курили ранее от 1 до 30 лет. 109 пациентов принимали стероиды: 70 человек — таблетированные (от 5 до 20 мг преднизолона) и 39 пациентов — ингаляционные (от 600 до 800 мкг

беклометазона дипропионата). Характеристика обследованных больных приведена в табл. 18

Таблица 18

**Характеристика обследованных пациентов
($X \pm m$)**

Контингент обследованных	Число в общей группе (n)	Состояние ФВД: ОФВ ₁ в % от должн. значений	Возраст, лет	Длительность заболевания (Т _{заб}), лет
Мужчины	118	65,8±1,93	41,1±1,22	10,1±1,19
Женщины	278	72,8±1,93	43,2±0,67	9,4±0,45
Получают стероиды	109	71,1±1,86	45,9±1,04	11,7±0,87
Курильщики	24	71,8±4,71	39,1±2,33	9,4±1,61
Бывшие курильщики	74	65,1±2,23	39,4±1,48	9,6±0,86
Не переносят НСПП	52	75,1±2,27	41,9±1,62	10,1±1,19
Группа сравнения ¹	137	71,9±1,43	42,6±0,87	8,7±0,50

¹ Группа сравнения: некурящие, без стероидов и непереносимости НСПП.

Как видно из данных табл. 18, обследуемая популяция больных в целом была довольно разнородной: в ней представлены мужчины и женщины; курящие, некурящие и бывшие курильщики; принимавшие кортикостероидные гормоны (в таблетках или аэрозоле) и не принимавшие их; лица, не переносящие аспирин и другие НСПП; а также субъекты с повышенной чувствительностью к ряду аллергенов и без нее. Но именно в этом заключался основной интерес и цель проведения обследования больных и анализа их историй:

В РАЗНОРОДНОЙ НА ПЕРВЫЙ ВЗГЛЯД ПОПУЛЯЦИИ АСТМАТИКОВ ВЫЯВИТЬ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ И ПОПЫТАТЬСЯ ПОНЯТЬ ЗАКОНЫ ЭВОЛЮЦИИ АСТМЫ.

Для всего обследуемого контингента была определена обязательная — стандартная — программа обследования, которая включала: а) исследование функции дыхания (ФВД); б) проведение фармакологических спирометрических тестов с беротеком (Бер), адреналином (Адр) и атровентом (Атр);

в) определение времени выведения из дыхательных путей слизи (времени экспекторации — T_{exp}); г) оценку длительно-сти заболевания ($T_{заб}$) и д) обратимости бронхиальной об-струкции (ОБО).

Исследование функции дыхания проводилось, как это и принято в практике, натощак. За 8 ч до обследования боль-ному отменяли симпатомиметики и холинолитики, а за 12 ч — препараты теофиллина. Определение показателей ФВД проводилось с помощью компьютерного спирометра в про-центах от должных величин. Поскольку исследования прово-дились на разных спироанализаторах, абсолютные резуль-таты приводились к единым должным величинам и выража-лись в процентах (Morris J.F., Koski A., Breese J.D. Normal values and Evaluation of Forced End-Expiratory Flow. Amer. Rev. Resp. Dis. 1975, 111: 755–762).

Схема проведения фармакологических проб отличалась от обычной, принятой в клинической практике. Основное отли-чие заключалось, во-первых, в последовательности тести-рования и, во-вторых, в использовании фармакологических препаратов.

В медицинской практике последних лет фармакологические тесты проводятся в основном с селективными бета-2-стимуля-торами (беротеком, вентолином и пр.), снимающими спазм гладкой мускулатуры и тем самым оказывающими бронхорасширяющий эффект. Совершенно ясно, что спирометрическое исследование с этими препаратами позволяет оценить только степень спазма бронхиальной мускулатуры.

Как же количественно оценить выраженность воспалительного отека слизистой бронхов? Абсолютно очевидно, что для этого не-обходимо провести спирометрическое тестирование с лекарст-венным препаратом, снимающим не только спазм, но и воспали-тельный отек. С этой целью можно использовать адреналин, обла-дающий, как известно, и бронхорасширяющим, и противоотечным действием. И применять его следовало бы по определенной схеме, смысл которой заключается в следующем: вначале необходимо снять спазм и тонус бронхиальной мускулатуры, полностью связав

все бета-2-рецепторы с помощью беротека, а затем вводить аэрозоль с противоотечным действием, в данном случае — адреналин.

Схема тестирования выглядела следующим образом:

- 1) исходное исследование ФВД;
- 2) ингаляция 0,4 мг (2 дозы) беротека;
- 3) повторное исследование ФВД через 20 мин;
- 4) 2-минутная ингаляция 0,1% раствора адреналина гидрохлорида с помощью ультразвукового ингалятора производительностью 0,5 мл/мин и размером частиц не более 5 микрон;
- 5) повторное исследование ФВД через 10 мин;
- 6) ингаляция 0,04 мг (2 дозы) атровента;
- 7) повторное исследование ФВД через 30 мин.

Идея такой последовательности фармакологического спирометрического тестирования, как уже говорилось, заключалась в том, чтобы, оценив вначале степень спазма бронхиальной мускулатуры и связав все бета-2-рецепторы максимальной (высшей) дозой беротека, определить затем выраженность воспалительного отека, который снимается адреналином, стимулирующим альфа-рецепторы микрососудов слизистой. Именно такая последовательность тестирования дает возможность избирательно оценить противоотечное действие адреналина.

Кроме того, определенный интерес представлял результат взаимодействия адреналина и его синтетического производного — беротека в бронхиальном дереве больных астмой.

Изменения показателей в ответ на ингаляцию беротека и адреналина: «+» — возрастание, «-» — снижение рассчитывались в процентах от должных значений, поскольку это позволяет более достоверно оценить степень обратимости бронхиальной обструкции (Brown R.D., Grattan G. Reversibility of airflow obstruction. Lancet 1988, 1: 586–587). Значимыми считались изменения, превышающие 10% от должных величин.

Может возникнуть естественный вопрос: почему же в качестве значимых изменений была выбрана величина в 10% от должных значений? Ответить на него можно следующим образом. Если протестировать группу здоровых субъектов (что, собственно, и было сделано в ранее проведенных исследованиях (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1990), то оказывается, что ответ бронхов на бронхорасширяющие агенты достигал у них 10% от должных

(нормальных) величин. Объясняется это довольно просто — снятием тонуса бронхиальной мускулатуры. Поэтому при любых фармакологических спирометрических тестах это следует иметь в виду: бронхиальная мускулатура, как и любая, находится не расслабленной, а в определенной степени сокращения, являющегося, как известно, физиологическим тонусом.

Обратимость бронхиальной обструкции (ОБО) — показатель, отражающий способность к восстановлению вентиляционной функции до нормальных (должных) величин, — рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОБО} = \text{ОФВ}_{1\text{исх}} + \Delta\text{ОФВ}_{1\text{бер}} + \Delta\text{ОФВ}_{1\text{адр}}$$

где $\text{ОФВ}_{1\text{исх}}$ — объем форсированного выдоха за первую сек в % от должных величин;

$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бер}}$ — ответ на беротек в % от должных величин;

$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{адр}}$ — ответ на адреналин в % от должных величин.

Таким образом, фармакологическое тестирование преследовало цель оценить выраженность спазма бронхов и воспалительного отека слизистой оболочки. Отсутствие ответов на бронхорасширяющий или противоотечный препарат, как должно быть совершенно ясно, связано или с механической закупоркой просвета бронхов слизистыми пробками вследствие нарушения экспекторации, или с необратимой обструкцией.

Степень нарушения экспекторации определялась по показателю T_{exp} — времени экспекторации, как это было описано выше, с помощью собственного гемоглобина обследуемых у 75 больных.

Длительность заболевания ($T_{\text{заб}}$) оценивалась с момента появления первых астматических симптомов: постоянного кашля, затруднений дыхания и приступов удушья, а также уточнялась по документированным историям болезни.

Ретроспективный анализ историй болезни обследованных пациентов включал также оценку общего уровня иммуногло-

булина Е в сыворотке крови и результатов бактериологического анализа мокроты.

Обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики и корреляционного анализа. В случае нормального распределения признаков в группах использовался критерий Стьюдента и рассчитывалась линейная корреляция. При ненормальном распределении применялись непараметрические методы: рассчитывался критерий Уилкоксона и корреляция Спирмена (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999).

Глава 2. Чем же различались обследованные астматики?

Сразу было ясно, что весь обследуемый контингент будет различаться по тяжести болезни, лечению, которое им было назначено прежде, и по результатам исходной компьютерной спирометрии. И действительно, исходное исследование функции внешнего дыхания выявило, что у 116 пациентов показатели ОФВ₁ были выше 80%, причем 53 человека из этой группы находились в состоянии ремиссии заболевания, 30 — закончили курс лечения таблетированными стероидами (то есть прекратили их прием в течение последних 2–3 недель), а 33 субъекта получали постоянно пероральные или ингаляционные стероиды. У остальных 280 пациентов величина ОФВ₁ составляла 80% и ниже, и они находились в обострении заболевания, несмотря на то, что 76 из них также постоянно получали пероральные и ингаляционные стероиды. Исходно все больные были распределены на группы в зависимости от состояния ФВД: а) ОФВ₁ выше 80%, б) ОФВ₁ — от 61 до 80%, в) ОФВ₁ — от 41 до 60% и г) ОФВ₁ — 40% и ниже.

Таблица 19

Показатели ФВД, результаты фармакологического тестирования и обратимость бронхиальной обструкции у обследованных (X±m)

Величина ОФВ ₁ и число больных	Исходное значение ОФВ ₁ , %	Ответ на беротек, ΔОФВ ₁ бер%	Ответ на адреналин, ΔОФВ ₁ адр%	Обратимость обструкции, (ОБО), %	Тзаб, лет
а) выше 80% (n=116)	93,8±0,84	8,4±0,60	-0,2±0,60	100,0±1,15	8,0±0,67
б) 80–61% (n=158)	69,8±0,50**	12,3±0,73**	-0,4±0,81	81,7±1,08**	9,1±0,54*W
в) 60–41% (n=99)	51,9±0,61**	16,1±0,88**	-0,6±0,99	67,4±1,50**	11,0±0,79*
г) 40% и ниже (n=23)	33,8±1,25**	24,7±2,20**	-3,4±2,08	55,0±3,23**	15,7±2,17*

* — p<0,05, ** — p<0,01, *W — p<0,05; группы б, в, г, по сравнению с группой а.

Результаты фармакологического тестирования и обратимость бронхиальной обструкции в этих группах больных приведены в табл. 19. Как видно из данных этой таблицы, по мере прогрессирования заболевания, на фоне снижения ОФВ₁, ответ на беротек возрастает, однако обратимость бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию бронхорасширяющих препаратов снижается. Что касается ответа на адреналин, то при таком распределении пациентов он не превысил 10% от должных значений ни в одной из групп обследуемых.

Для дальнейшего анализа все пациенты были распределены на группы в зависимости от величины ОФВ₁ и ответа на адреналин (табл. 20).

Таблица 20

**Результаты обследования больных при распределении
по величине ОФВ₁ и ответу на адреналин
($\bar{X} \pm m$)**

Группы больных	ОФВ ₁ , %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ , %	Δ МОС бер, %	Δ МОС адр, %	Тзаб, лет
1-я (n=29)	96,0 $\pm 1,61$	6,1 $\pm 1,23$	7,6 $\pm 0,84$	62,8 $\pm 3,28$	13,3 $\pm 2,12$	19,5 $\pm 1,83$	6,1 $\pm 0,97$
2-я (n=14)	97,9 ^{нд} $\pm 3,67$	9,2 ^{нд} $\pm 1,95$	-7,9 ^{**} $\pm 0,68$	58,4 ^{нд} $\pm 5,24$	18,7^{нд} $\pm 3,59$	-17,5^{**} $\pm 1,29$	7,4 ^{нд} $\pm 1,75$
3-я (n=73)	92,4 ^{*W} $\pm 1,00$	10,5[*] $\pm 0,71$	0,4 ^{**} $\pm 0,39$	55,7 ^{нд} $\pm 1,89$	19,9[*] $\pm 1,59$	0,1 ^{**} $\pm 0,68$	8,5 ^{*W} $\pm 0,92$
4-я (n=58)	67,1 ^{**} $\pm 1,31$	5,58 ^{нд} $\pm 0,54$	0,1 ^{**} $\pm 0,58$	31,6 ^{**} $\pm 1,20$	8,0 ^{нд} $\pm 0,76$	-0,7 ^{**} $\pm 1,19$	9,9 ^{*W} $\pm 1,09$
5-я (n=129)	58,2 ^{**} $\pm 1,16$	19,1^{**} $\pm 0,57$	-0,1 ^{нд} $\pm 0,30$	25,5 ^{**} $\pm 0,79$	26,6^{**} $\pm 1,01$	0,1 $\pm 0,61$	10,1 ^{*W} $\pm 0,66$
6-я (n=52)	61,2 ^{**} $\pm 1,64$	13,7^{**} $\pm 1,51$	18,5^{**} $\pm 0,70$	28,2 ^{нд} $\pm 1,37$	21,9^{**} $\pm 2,17$	19,0^{**} $\pm 1,46$	10,9 ^{*W} $\pm 1,02$
7-я (n=41)	61,7 [*] $\pm 2,09$	13,5^{**} $\pm 1,94$	-20,4^{**} $\pm 1,48$	29,4 ^{нд} $\pm 2,36$	17,0^{**} $\pm 2,62$	-22,4^{**} $\pm 2,44$	12,0 ^{*W} $\pm 1,26$

** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$, *W — $p < 0,05$; 2, 3 и 4-я группы по сравнению с 1-й; 5, 6 и 7-я по сравнению с 4-й группой.

Как видно из данных табл. 20, в первые три группы вошли субъекты с величиной $ОФВ_1 > 80\%$ и различным ответом на адреналин: 1-ю группу составили пациенты со значимым (более 10% от должных значений) приростом показателя $МОС_{25-75}$; во 2-й группе, наоборот, наблюдалось снижение $МОС_{25-75}$ после ингаляции адреналина; в 3-й группе отсутствовал (то есть составлял менее 10% от должных значений) ответ на адреналин. При этом во всех трех первых группах наблюдался значимый положительный ответ на беротек. Изменения $ОФВ_1$ после ингаляции этих фармакологических препаратов не являются значимыми и не учитывались, так как они не превышали 10% от должных значений.

В 4, 5, 6 и 7-ю группы вошли субъекты с величиной $ОФВ_1$ 80% и менее. Ответ на адреналин у них также был различным: 4-ю и 5-ю группы составили пациенты с отсутствием значимого ответа на адреналин. Различие состояло только в наличии у обследованных 5-й группы значимого (свыше 10%) прироста $ОФВ_1$ и $МОС_{25-75}$ на беротек.

В 6-й группе выявлен значительный положительный ответ на адреналин как по $ОФВ_1$, так и по $МОС_{25-75}$. В 7-й группе в ответ на ингаляцию адреналина отмечено снижение как $ОФВ_1$, так и $МОС_{25-75}$.

Клиническая картина после ингаляции адреналина у пациентов 6-й и 7-й групп была совершенно противоположной. У больных 6-й группы ингаляция адреналина вызывала субъективно большее (по сравнению с беротеком) облегчение дыхания. А у 30 пациентов это сопровождалось даже откашливанием 10–20 мл мокроты. У больных 7-й группы после ингаляции адреналина начинался сильный кашель с последующим развитием экспираторной одышки и появлением дистанционных (слышимых на расстоянии) хрипов. Причем у 20 человек из этой группы после ингаляции адреналина и проведения повторного спирометрического исследования развились приступы удушья, которые удалось снять только внутривенным введением 240 мг эуфиллина и 90 мг преднизолона. Эти же пациенты отмечали, что на фоне ингаляции

адреналина у них появлялось желание откашлять мокроту, однако сделать это не удавалось, а через некоторое время у них появлялось затруднение дыхания. Что касается ответа на беротек, то он был явно положительным во всех группах обследованных, кроме 4-й.

Полученный результат обследования больных 4–7-й групп можно представить более просто — в виде следующей диаграммы (рис. 10).

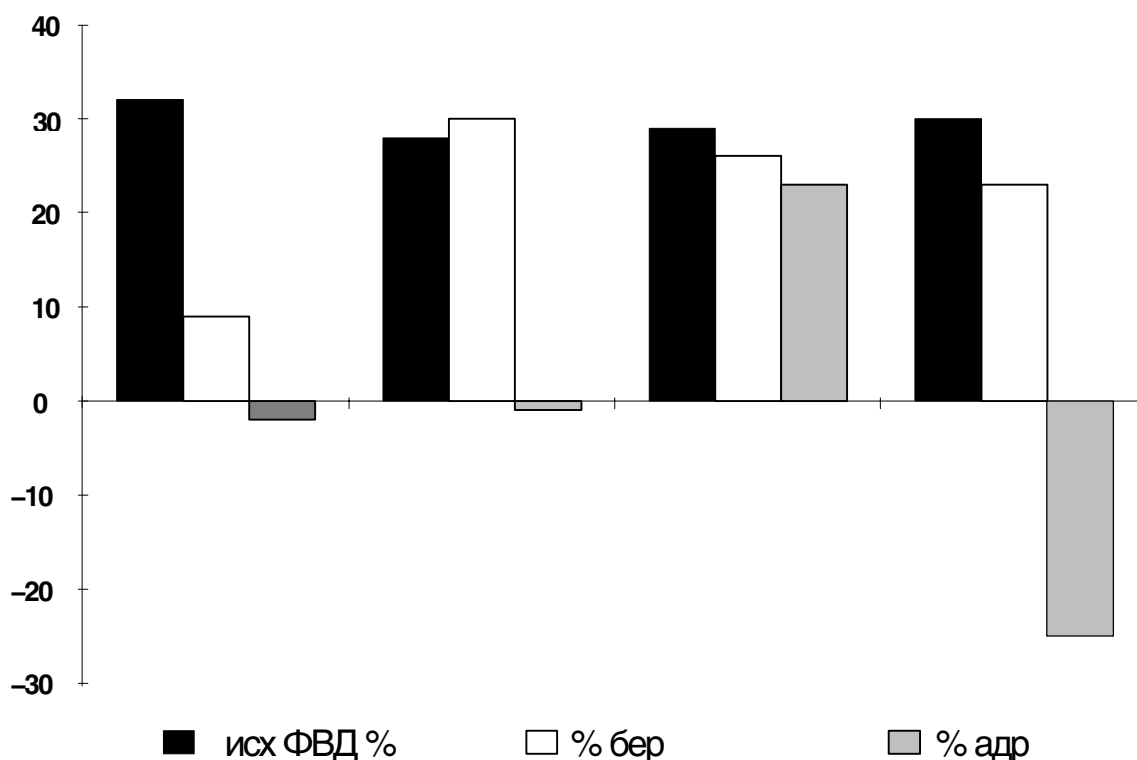


Рис. 10. Реакция бронхиального дерева на беротек и адреналин: *исх ФВД%* — исходные показатели (МОС₂₅₋₇₅); *% бер* и *% адр* — изменение показателя в % после ингаляции беротека и адреналина соответственно

На рис. 10 можно увидеть, что в первом случае отсутствует сколь-либо значимый положительный ответ как на беротек, так и на адреналин; во втором — ответ на беротек положительный, а на адреналин отсутствует; в третьем — выявляется положительный ответ на оба препарата, а в четвертом — на фоне положительного ответа на беротек — ответ на адреналин становится отрицательным (а у больного при этом развивается затруднение дыхания или даже приступ удушья).

Кроме того, из данных табл. 20 видно, что средняя величина длительности заболевания была минимальной в первой группе обследуемых и максимальной в последней.

Полученные результаты демонстрируют, что больные астмой различаются не только по степени нарушения функции внешнего дыхания, но и по ответам бронхиального дерева на беротек и адреналин, результаты которых являются совершенно разнонаправленными.

Интерес представляет и тот факт, что по индивидуальным особенностям, привычкам и проводимому лечению все эти группы были достаточно однородны (табл. 21).

Таблица 21

Индивидуальные особенности больных обследованных групп

Пациенты	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=14)	3-я группа (n=73)	4-я группа (n=58)	5-я группа (n=129)	6-я группа (n=52)	7-я группа (n=41)
Мужчины	6	4	16	22	42	19	11
Женщины	23	18	57	36	87	33	30
Получают стероиды	6	4	23	11	39	12	14
Курят или курили	6	3	12	17	33	16	12
Не переносят НСПП	2	3	11	10	14	5	7

Возник закономерный вопрос: каково же различие в механизме положительного и отрицательного действия адреналина? Для выяснения этого вопроса 30 пациентов 6-й и 21 пациент 7-й группы были обследованы параллельно с селективным противоотечным препаратом — нафтизином. Ведь известно, что в отличие от адреналина нафтизин не оказывает бронхорасширяющего действия, но способен снимать отек слизистой оболочки дыхательных путей.

Положительный и отрицательный ответы (изменение $ОФВ_1$) на ингаляцию нафтизина после беротека составили соответственно $(\bar{X} \pm m)$: $15,8 \pm 1,68\%$ и $-18,6 \pm 2,59\%$. Полученный результат полностью аналогичен бронхиальному ответу у этих пациентов на адреналин.

Итак, полученные результаты свидетельствуют о том, что, во-первых, у ряда пациентов последовательная ингаляция беротека и

адреналина вызывает улучшение или ухудшение проходимости дыхательных путей. Во-вторых, выяснено, что положительный или отрицательный эффект от ингаляции адреналина связан не с бронхорасширяющим, а с противоотечным действием. В этой связи возникает вопрос: зависима ли реакция бронхиального дерева на адреналин от действия беротека?

Для доказательства независимости ответа на адреналин от ответа на беротек при их последовательной ингаляции из всей массы обследованных были выбраны 21 человек с отсутствием значимого ответа на беротек (табл. 22).

Таблица 22

**Результаты обследования пациентов с отсутствием
ответа на беротек
($\bar{X} \pm m$)**

Ответ на адреналин	ОФВ ₁ , %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ , %	Δ МОС бер, %	Δ МОС адр, %	T _{заб} , лет
Δ Адр + (n=11)	81,3 $\pm 5,18$	-3,6 $\pm 0,98$	13,6 $\pm 2,04$	45,0 $\pm 4,90$	-0,5 $\pm 2,58$	24,7 $\pm 6,05$	6,2 $\pm 1,57$
Δ Адр - (n=10)	83,5 ^{нд} $\pm 4,79$	-3,8 $\pm 0,62$	-12,7** $\pm 4,27$	47,4 ^{нд} $\pm 5,80$	-5,4 $\pm 1,27$	-17,4** $\pm 6,80$	11,7* ^W $\pm 2,80$

Как видно из данных табл. 22, несмотря на то, что в обеих группах отсутствует бронхорасширяющий эффект от предварительной ингаляции беротека, действие адреналина в одном случае приводит к бронходилатации, а во втором — к бронхоконстрикции. Из этой же таблицы нетрудно заметить, что среднее значение длительности заболевания во второй группе почти в два раза выше, чем в первой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что бронхиальный ответ на адреналин (после предварительной ингаляции беротека) может проявляться дополнительной бронходилатацией или бронхоконстрикцией различной степени выраженности.

Из полученных результатов совершенно ясно, что положительный и отрицательный эффект адреналина связан с его воздействием на отек слизистой оболочки бронхов: в одних случаях устранение отека приводит к улучшению, а в других,

наоборот, — к ухудшению проходимости дыхательных путей. Если вернуться к описанной выше клинической картине, развивающейся у астматиков после ингаляции адреналина, и проанализировать все симптомы, то оказывается, что они проявляются в определенной последовательности в двух вариантах: а) кашель продуктивный — с отхождением мокроты и облегчением дыхания или б) кашель непродуктивный и последующее затруднение дыхания.

В этой связи представлялось интересным: есть ли какие-либо различия по степени нарушения экспекторации у пациентов с неодинаковым ответом на адреналин? Для выяснения этого вопроса у 75 больных, входящих в 4, 5 и 6-ю группу была определена величина времени экспекторации T_{exp} . Что касается 1, 2, 3 и 7-й групп, то определение величины T_{exp} у них не проводилось, так как количество откашливаемой в течение дня мокроты у них не превышало 30 мл. Результаты этого обследования представлены в табл. 23. Как видно из данных этой таблицы, наиболее выраженные нарушения экспекторации выявлены у больных 4-й группы, а наименее выраженные — в 5-й.

Таблица 23

Величина времени экспекторации (T_{exp}) в зависимости от ответа на беротек и адреналин ($X \pm m$)

Группы больных	ОФВ ₁ исх, %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	T_{exp} , ч
4-я (n=24)	63,2±2,42	6,7±1,42	4,8±1,61	56,2±2,48
5-я (n=21)	59,9±2,36 ^{нд}	18,6±2,40**	4,2±0,78 ^{нд}	30,1±2,01**
6-я (n=30)	60,4±1,98 ^{нд}	9,6±1,52	20,9±1,76**	44,0±2,04**

** — $p < 0,01$; 5-я и 6-я группы по сравнению с 4-й.

Согласно приведенной выше классификации, нарушения экспекторации в 4-й, 6-й группах соответствуют II и I степени тяжести, а в 5-й группе 0 — степени (то есть отсутствуют).

Что же это означает? В 5-й группе обследованных время полного выведения окрашенной гемоглобином слизи не превысило в среднем 30 ч, то есть практически все количество накапливающейся в течение суток слизи эвакуируется из дыхательных путей за этот же период времени.

Совершенно иная картина наблюдается в 4-й и 6-й группах, где время экспекторации значительно превысило величину 24–30 ч. Это означает, что количество скапливающейся в легких слизи значительно превышает выводимое за сутки ее количество, что приводит к постепенной закупорке бронхиальных ветвей. Причем, как уже было показано, нарушения экспекторации II степени, выявленные в 4-й группе, не могут быть ликвидированы назначением отхаркивающих средств внутрь, поскольку их эффективность не обеспечивает полного очищения дыхательных путей. В подобной ситуации очистить бронхиальное дерево можно только лишь путем активной эвакуации слизи, например, ингаляциями отхаркивающих средств. В 6-й группе больных наблюдается аналогичная картина с тем лишь отличием, что имеющиеся нарушения соответствуют I степени и, как было показано выше, могут быть устранены назначением пероральных отхаркивающих средств.

Возник и другой вопрос: зависит ли степень нарушения экспекторации от длительности болезни? Для этого был проведен корреляционный анализ, который выявил прямую корреляционную зависимость величины T_{exp} с длительностью заболевания $T_{\text{заб}}$ ($r=0,436$, $p<0,01$) в группе из всех 75 пациентов.

Таким образом, из результатов проведенного анализа можно сделать по крайней мере два заключения. Во-первых, степень нарушения проходимости дыхательных путей и бронхиальный ответ на беротек и адреналин существенно зависят от выраженности нарушений экспекторации. А во-вторых, все эти показатели самым тесным образом — закономерно — связаны с длительностью заболевания: ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОТ-

ВЕТ НА ИНГАЛЯЦИЮ АДРЕНАЛИНА СМЕНЯЕТСЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ, УХУДШАЕТСЯ ОЧИЩЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ОТ СКАПЛИВАЮЩЕЙСЯ СЛИЗИ, ЧТО, ЕСТЕСТВЕННО, ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ЭФФЕКТА БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ СРЕДСТВ.

Естественно, возник вопрос: как часто встречается положительная и отрицательная реакция бронхиального дерева на адреналин? И дальнейший анализ результатов обследования был направлен именно на уточнение частоты встречаемости положительного и отрицательного ответов на адреналин. С этой целью из 396 обследованных субъектов были отобраны все пациенты с положительным ($\Delta\text{ОФВ}_1$ — от +1 до +19%; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ — от +1 до +38%) и все с отрицательным ($\Delta\text{ОФВ}_1$ — от -1 до -48%; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ — от -1 до -48%) ответами на адреналин, независимо от их значимости. Полученные результаты приведены в табл. 24.

Таблица 24

**Количество пациентов с положительным и отрицательным ответами на адреналин
($X \pm m$)**

Группы больных	ОФВ ₁ исх, %	$\Delta\text{ОФВ}_1$ бер, %	$\Delta\text{ОФВ}_1$ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ исх, %	$\Delta\text{МОС}$ бер, %	$\Delta\text{МОС}$ адр, %
Адр + (n=177)	70,1 $\pm 1,50$	13,8 $\pm 0,64$	5,2 $\pm 0,27$	35,6 $\pm 1,38$	21,3 $\pm 0,95$	10,5 $\pm 0,52$
Адр - (n=133)	68,3 ^{нд} $\pm 1,73$	14,5 ^{нд} $\pm 0,73$	-8,5 ^{**} $\pm 0,72$	34,0 ^{нд} $\pm 1,55$	21,6 ^{нд} $\pm 1,15$	-12,3^{**} $\pm 0,88$

Как видно из данных табл. 24, у 177 пациентов был выявлен положительный и у 133 — отрицательный ответ на адреналин, что составило 44,7 и 33,6% от всех обследованных соответственно. Из данных этой таблицы также видно, что по исходному состоянию функции внешнего дыхания и ответу на беротек эти группы достоверно не различались.

Совершенно понятно, что положительный ответ на адреналин является благоприятным вследствие уменьшения степени бронхиальной обструкции и улучшения проходимости

дыхательных путей. Что же касается отрицательного действия адреналина, то вследствие его неблагоприятного влияния на проходимость бронхиального дерева появляется необходимость более детального анализа. В этой связи принципиальным является вопрос: **КТО ЖЕ ИЗ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ И В КАКОЙ СТЕПЕНИ НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕН ОТРИЦАТЕЛЬНОМУ ОТВЕТУ НА АДРЕНАЛИН?**

Чтобы найти ответ на этот вопрос, все пациенты с отрицательным ответом на адреналин были распределены по разным группам. Анализ проводился по следующим признакам: пол (мужчины и женщины); постоянный прием кортикостероидов (да или нет); курение (курящие, некурящие, бывшие курильщики); непереносимость аспирина и других НСПП (есть или нет); характер микробной инфекции в бронхиальном дереве (Грам+ или Грам-); уровень общего Ig E в сыворотке крови (нормальный или высокий). Результаты приведены в табл. 25–30.

Таблица 25

**Величина отрицательного ответа на адреналин
в зависимости от пола субъектов
($X \pm m$)**

Пол	Возраст, лет	$\Delta\text{ОФВ}_1$ адр, %	$\Delta\text{МОС}_{25-75}$ адр, %	Tзаб, лет
Мужчины (n=33)	42,8±2,47	-7,8±1,31	-10,8±1,70	10,1±1,32
Женщины (n=100)	42,6±1,14 ^{нд}	-8,9±0,85*W	-12,7±1,03*W	9,5±0,77*W

Зависимость величины отрицательного ответа на адреналин от пола астматиков приведена в табл. 25. Как видно из данных этой таблицы, величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции достоверно выше в группе женщин. Корреляционный анализ выявил наличие прямой зависимости величины отрицательного ответа на адреналин с длительностью заболевания ($r=0,298$, $p<0,05$) и возрастом ($r=0,357$, $p<0,05$), но только в группе мужчин. А вот у женщин подобной закономерности не выявлено.

Как влияет прием кортикостероидов на величину стимулированной адреналином бронхоконстрикции? Статистический анализ в группах субъектов, не принимающих и принимающих постоянно стероиды (табл. 26), демонстрирует любопытный факт: величина отрицательного ответа на адреналин у последних достоверно выше. Корреляционный анализ у этих пациентов не выявил каких-либо закономерностей.

Таблица 26

Величина отрицательного ответа на адреналин у больных, не принимающих и принимающих постоянно стероиды ($X \pm m$)

Группы больных	$\Delta O\Phi B_1$ адр, %	ΔMOC_{25-75} адр, %	Tзаб, лет
Не получают стероиды (n=91)	-7,6±0,71	-10,9±0,84	9,0±0,70
Получают стероиды (n=42)	-10,4±1,66*W	-15,1±2,05*W	11,1±1,43*W

Зависит ли степень стимулированной адреналином бронхоконстрикции от курения? Результат оказался довольно неожиданным (табл. 27).

Таблица 27

Величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции у некурящих, курящих и бывших курильщиков ($X \pm m$)

Группы субъектов	$\Delta O\Phi B_1$ адр, %	ΔMOC_{25-75} адр, %	Длительность курения, лет	Количество сигарет в день
Курящие (n=8)	-5,9±1,96	-8,3±2,57	15,8±2,55	10,8±2,73
Некурящие (n=100)	-8,3±0,85 ^{нд}	-11,8±1,01*W	0	0
Бывшие курильщики (n=25)	-10,1±1,58*W	-15,3±2,1*W	6,7±1,07*W	8,3±1,22 ^{нд}

*W — $p < 0,05$; некурящие и бывшие курильщики по сравнению с курящими.

Как видно из данных табл. 27, наибольшая величина отрицательного ответа на адреналин наблюдается в группе быв-

ших курильщиков, а наименьшая — в группе постоянных курильщиков. Корреляционный анализ данных в группе бывших курильщиков выявил прямую зависимость величины стимулированной адреналином бронхоконстрикции с длительностью курения ($r=0,405$, $p<0,05$) и количеством ранее выкуриваемых сигарет ($r=0,403$, $p<0,05$).

В группе курильщиков выявлена, наоборот, обратная корреляционная связь ($r=-0,730$, $p<0,01$) между величиной стимулированной адреналином бронхоконстрикции и количеством выкуриваемых сигарет. А вот какой-либо корреляции с длительностью курения выявлено не было.

Таблица 28

Величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции у больных с непереносимостью НСПП и без нее ($X\pm m$)

Группы больных	$\Delta\text{ОФВ}_1$ адр, %	$\Delta\text{МОС}_{25-75}$ адр, %	Тзаб, лет
Не переносят НСПП (n=21)	$-9,8\pm 2,12^*W$	$-14,7\pm 2,95^*W$	$9,1\pm 2,17^*W$
Переносят НСПП (n=112)	$-8,3\pm 0,76$	$-11,8\pm 0,89$	$9,7\pm 0,68$

Статистический анализ данных у пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 28) выявил, что отрицательный ответ на адреналин у них достоверно выше, чем у субъектов, которые хорошо переносят любые НСПП. Корреляционный анализ не выявил каких-либо закономерностей.

Таблица 29

Величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции у больных с различными бактериологическими анализами мокроты ($X\pm m$)

Характер микробной инфекции	$\Delta\text{ОФВ}_1$ адр, %	$\Delta\text{МОС}_{25-75}$ адр, %	Тзаб, лет
Грам + (n=25)	$-7,5\pm 1,56$	$-8,2\pm 1,62$	$9,2\pm 1,18$
Грам - (n=5)	$-11,2\pm 3,87^*W$	$-17,2\pm 3,15^*$	$4,8\pm 0,37^{**}$

Интересными оказались данные статистического анализа у больных с различными результатами бактериологического исследования мокроты (табл. 29). Так, выяснилось, что у пациентов с грамотрицательными бактериями, высеваемыми из мокроты (представленными *E. Coli*), величина бронхоконстрикции на адреналин в среднем в 1,5–2,0 раза выше, чем у субъектов с высеваемыми из мокроты грамположительными кокками (представленными *Staph. aureus* и *Str. viridans*). Длительность же заболевания у астматиков с грамотрицательной инфекцией была достоверно короче почти в два раза.

Таблица 30

Величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции у больных с различным уровнем общего IgE в сыворотке крови ($X \pm m$)

Группы больных	Уровень Ig E в сыворотке, Ке/л	$\Delta OФВ_1$ адр, %	$\Delta МОС_{25-75}$ адр, %	Тзаб, лет
Ig E < 130 Ке/л (n=10)	40,7±5,90	-6,1±3,36	-4,2±1,97	8,0±2,1
Ig E > 131 Ке/л (n=7)	334,3±121,6*	-10,4±1,92^{нд}	-16,9±2,30^{**}	9,0±2,46 ^{нд}

Сравнительная оценка стимулированной адреналином бронхоконстрикции у лиц с низким и высоким уровнем общего Ig E в сыворотке крови (табл. 30) показала, что у последних она достоверно выше. Анализ зависимости отрицательного ответа на адреналин выявил наличие прямой корреляции ($r=0,597$, $p<0,05$) с уровнем общего Ig E.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции зависит от многих факторов.

Возник закономерный вопрос: обратима ли она каким-либо образом и насколько? С этой целью 43 пациентам с развившейся после ингаляции адреналина бронхоконстрикцией различной степени — от слабой (менее 10%) до выраженной (от 11 до 26%) было проведено дополнительное тестирование с холинолитиком — атровентом. Результаты фармакологи-

ческих тестов с атровентом представлены в табл. 31. Как видно из данных этой таблицы, слабая бронхоконстрикция на адреналин полностью обратима атровентом, а сильная бронхоконстрикция не обратима ингаляцией этого препарата.

Таблица 31

**Обратимость стимулированной адреналином бронхоконстрикции
после ингаляции атровента
($\bar{X} \pm m$)**

Степень бронхоконстрикции	$\Delta O\Phi B_1$ адр, %	ΔMOC_{25-75} адр, %	$\Delta O\Phi B_1$ атр, %	ΔMOC_{25-75} атр, %
10% и ниже (n=15)	-6,3±1,57	-7,1±1,23	9,0±1,48	17,1±1,23
Выше 10% (n=28)	-12,2±2,05*	-16,3±2,04**	1,6±1,57**	2,1±1,72**

Итак, в результате проведенного анализа выясняется, что степень бронхоконстрикции на ингаляцию адреналина выше у женщин, чем у мужчин; у бывших курильщиков по сравнению с курящими и некурящими субъектами; у астматиков с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов в сравнении с лицами, переносящими эти лекарства, а также у больных с высоким уровнем иммуноглобулина класса E и граммотрицательной инфекцией в бронхиальном дереве. В ряде случаев выраженность отрицательного ответа на адреналин зависит от длительности болезни. Если отрицательный ответ на адреналин незначителен (слабая бронхоконстрикция), он устраняется холинолитиком — атровентом. Выраженный отрицательный ответ на ингаляцию адреналина (сильная бронхоконстрикция) атровентом не устраняется.

Таким образом, коротко подвести итог проведенному обследованию и анализу можно следующим образом: последовательная ингаляция беротека и адреналина в бронхиальное дерево астматика приводит к разнонаправленным ответам, зависящим от ряда объективных и субъективных особенностей. Каким же образом они связаны с эволюцией астмы? Этот вопрос мы обсудим после анализа результатов лечения.

Глава 3. Два подхода к лечению — пероральный и ингаляционный

Как уже говорилось выше, у 280 пациентов из 396 обследованных величина ОФВ₁ составляла 80% и ниже, и они находились в обострении заболевания, несмотря на то, что 76 из них до начала обследования постоянно получали пероральные и ингаляционные кортикостероиды. Из них была отобрана группа из 127 человек, которая проходила в течение длительного времени восстановительное лечение и находилась под регулярным наблюдением.

Программа лечения состояла из двух этапов. На первом этапе — в периоде выраженного обострения симптомов астмы (с 1-го по 14-й день) все больные получали комплексную терапию, основу которой составляли три группы препаратов: а) бронхорасширяющие средства — беротек или вентолин по 1 ингаляционной дозе 3–4 раза в день через каждые 5–6 ч (по потребности); б) таблетированные стероиды: триамцинолон и в) отхаркивающие средства: бромгексин по 16 мг 3–4 раза в день или 10% микстура с йодистым калием по 5 мл 2 раза в день.

При наличии признаков инфекционного воспаления (помимо астматических симптомов) — влажных хрипов в легких, слизисто-гнойной мокроты, изменений в формуле крови и пр. — дополнительно назначались антибиотики — цефалоспорины по 2 г в сутки в течение 10–12 дней.

На втором этапе — через 14 дней (по окончании периода выраженного обострения) к лечению добавлялись ингаляционные стероиды (беклометазона дипропионат) с последующим уменьшением дозы и отменой триамцинолона.

Так называемые «гормонозависимые» пациенты, получавшие постоянно пероральные стероиды еще до начала лечения, после снижения дозы до минимальной переводились на прием этих препаратов по интермиттирующей схеме через день с последующей их полной отменой и заменой ингаляционными стероидами. Доза кортикостероидных препаратов

выбиралась в зависимости от состояния функции внешнего дыхания (табл. 32).

Таблица 32

Дозы пероральных и ингаляционных стероидов в зависимости от исходного состояния ФВД

Состояние ФВД: ОФВ ₁ в % от должных значений	Доза стероидов в таблетках, мг	Доза стероидов в аэрозоле, мкг
Выше 60	12	400
60–50	16	600
49–41	20	800
40 и ниже	24	800

На втором этапе использовались две схемы лечения:

1) 44 пациента после отмены пероральных стероидов продолжали получать лечение беротеком или вентолином, беклометазоном и пероральными отхаркивающими средствами (бромгексин или микстура с йодистым калием — 1–2 мес.).

Ингаляция беклометазона проводилась утром и вечером через 10 мин после беротека. Через 2 мес. от начала лечения доза беклометазона снижалась до 100–400 мкг 2 раза в день.

2) 83 пациента дополнительно получали ингаляционную отхаркивающую терапию с помощью индивидуальных ультразвуковых ингаляторов, производительностью 4 мл/мин и размером частиц аэрозоля не более 5 микрон.

Для ингаляционного лечения использовалась собственная оригинальная отхаркивающая щелочная смесь, содержащая 2% бикарбоната натрия, 0,5% цитрата натрия и 0,02% сульфата меди, улучшающая экспекторацию мокроты за счет ее регидратации (Ziment I. *Drugs Modifying the Sol-Layer and the Hydration of Mucus*; in Braga P.C., Allegra L. (eds.): *Drugs in Bronchial Mucology*. New York. Raven Press. 1989, p. 293–322), а также изменяющая структуру ее геля в результате взаимодействия ионов меди с дисульфидными и сульфгидрильными структурами, о чем говорилось в предыдущей части книги.

Объем раствора составлял 20 мл на одну ингаляцию. Ингаляции проводились 2 раза в день (утром и вечером) по предложенной ранее методике (Солопов В.Н., 1988).

Схема ингаляций выглядела следующим образом:

- а) БЕРОТЕК — 1 инг. доза за 10 мин до ингаляции на УЗИ;
 б) ОТХАРКИВАЮЩАЯ СМЕСЬ — 20 мл на ингаляцию;
 в) БЕКОТИД — 200–400 мкг после ингаляции на УЗИ.

Таким образом, различие между первой и второй схемами лечения заключалось в дополнительном ежедневном назначении ингаляционной отхаркивающей терапии. Число пациентов, получавших лечение по обычной и ингаляционной схемам, и длительность курсового лечения до достижения стойкой ремиссии приведены в табл. 33.

Таблица 33

**Число пациентов и длительность курсового лечения
до достижения стойкой ремиссии
($X \pm m$)**

Группа больных	Обычное лечение (кол-во человек)	Лечение ингаляциями (кол-во человек)	Длительность курса, мес.
4-я	7	21	$6,8 \pm 0,60^{*W}$
5-я	21	36	$5,8 \pm 0,39$
6-я	7	13	$7,2 \pm 0,75^{*W}$
7-я	9	13	$5,9 \pm 0,75^{HD}$

*W — $p < 0,05$; 4, 6 и 7 группы по сравнению с 5-й.

Данные табл. 33 свидетельствуют о том, что для достижения устойчивой ремиссии больным 4-й и 6-й групп (по сравнению с 5-й) понадобилось более длительное лечение.

Таким образом, по обычной схеме лечение получали 44, а по ингаляционной — 83 пациента. Исходные показатели $ОФВ_1$ ($X \pm m$) составляли у них соответственно $58,4 \pm 1,74$ и $62,3 \pm 1,56\%$ и достоверно не различались ($p > 0,05$). Однако эти две группы существенно различались по тяжести заболевания: среди пациентов, получавших лечение по обычной схеме, непереносимость НСПП выявлена в 3 случаях (7%), постоянную терапию стероидами до начала лечения получали 8 субъектов (18%). В группе, получавшей лечение по ингаляционной схеме, непереносимость НСПП выявлена в 15 случаях (18%), а постоянную терапию стероидами до начала ле-

чения получали 34 человека (41%). Тем не менее, в обеих группах удалось достичь устойчивой ремиссии заболевания.

Под понятием «устойчивая (стойкая) ремиссия» подразумевались следующие результаты проведенного лечения:

а) значимое (более 10% от должных значений) улучшение спирометрических показателей; б) почти полная обратимость частично сохранявшейся бронхиальной обструкции; в) отсутствие абсолютно всех симптомов астмы (кашля, одышки, затрудненного дыхания или удушья) и г) отсутствие потребности в применении бронхорасширяющих аэрозолей. То есть в этом случае был достигнут полный контроль астмы при использовании минимума поддерживающих препаратов.

Состояние ФВД и результаты фармакологического тестирования у 127 пациентов всех групп до и после лечения приведены в табл. 34.

Таблица 34

Динамика показателей ФВД и результаты фармакологического тестирования у 127 больных в обострении и ремиссии заболевания ($X \pm m$)

Показатели ФВД, % к должным значениям	Исходно в обострении, %	После курса лечения, в ремиссии, %	p
ОФВ ₁	60,9±1,19	77,6±1,53	<0,01
ΔОФВ ₁ бер	14,9±0,90	10,7±0,70	<0,01
ОБО	74,2±1,57	88,3±1,50	<0,01

Как видно из данных этой таблицы, на фоне значительного возрастания ОФВ₁ и обратимости бронхиальной обструкции ответ на беротек достоверно снижается, что свидетельствует о минимальной выраженности спазма бронхиальной мускулатуры, чуть превышающего ее физиологический тонус.

Далее проведем сравнительный анализ эффективности ингаляционной и обычной схем лечения в 4, 5, 6 и 7-й группах.

Результаты лечения больных 4-й группы (с наибольшими нарушениями экспекторации и отсутствием бронхиального ответа как на беротек, так и на адреналин) по обычной и ингаляционной схемам приведены в табл. 35. Как видно из

данных этой таблицы, по результатам исходного обследования они не отличались друг от друга. А вот после проведенного курса лечения выявлено достоверное различие в ответе этих пациентов на адреналин. В группе больных, получавших лечение по обычной схеме, исходное отсутствие ответа на адреналин сменилось выраженным отрицательным ответом на ингаляцию этого препарата. У астматиков, получавших ингаляционное лечение, этого не наблюдалось.

Таблица 35

Динамика ФВД и фармакологических тестов у больных 4-й группы в результате проведенного лечения ($X \pm m$)

Период обследования	Схема лечения	ОФВ ₁ исх, %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ исх, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ бер, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ адр, %
Исходно	Обычная	65,7 $\pm 3,54$	6,0 $\pm 1,36$	-0,4 $\pm 1,20$	30,0 $\pm 3,06$	9,0 $\pm 1,90$	-2,3 $\pm 1,43$
	Ингаляционная	65,1 ^{НД} $\pm 2,65$	5,6 ^{НД} $\pm 0,85$	-1,4 ^{НД} $\pm 1,02$	29,0 ^{НД} $\pm 2,09$	8,3 ^{НД} $\pm 1,16$	1,4 ^{НД} $\pm 1,17$
После курса лечения	Обычная	73,0 $\pm 3,75$	10,6 $\pm 2,91$	-5,4 $\pm 4,86$	42,6 $\pm 7,62$	15,6 $\pm 6,19$	-11,9 $\pm 4,01$
	Ингаляционная	74,0 ^{НД} $\pm 4,21$	14,7^{НД} $\pm 1,02$	0,6 ^{НД} $\pm 1,19$	37,9 ^{НД} $\pm 3,18$	18,7^{НД} $\pm 1,73$	1,8* $\pm 1,05$

У всех пациентов — и после обычного, и после ингаляционного курса лечения — появился значимый положительный ответ на беротек, что связано, по-видимому, с очищением бронхиального дерева на фоне назначения отхаркивающих средств внутрь или в ингаляциях.

Иная картина наблюдалась в 5-й и 6-й группах больных. В обеих группах обследованных до и после проведенного лечения достоверных различий между ними по результатам спирометрического исследования и тестам на беротек и адреналин не выявлено (табл. 36 и 37). Но и в той, и другой группе выявлено улучшение исходных показателей ФВД после курса проведенного лечения.

Таблица 36

**Динамика ФВД и фармакологических тестов у больных
5-й группы в результате проведенного лечения
($X \pm m$)**

Период обследо- вания	Схема лечения	ОФВ ₁ исх, %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ исх, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ бер, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ адр, %
Исходно	Обычная	59,7 $\pm 2,14$	19,7 $\pm 1,13$	1,3 $\pm 0,93$	25,9 $\pm 1,16$	29,4 $\pm 2,09$	2,0 $\pm 0,99$
	Ингаля- ционная	61,1 ^{нд} $\pm 2,15$	18,6^{нд} $\pm 1,12$	0,3 ^{нд} $\pm 0,65$	26,7 ^{нд} $\pm 1,56$	25,6^{нд} $\pm 1,95$	0,7 ^{нд} $\pm 1,07$
После курса лечения	Обычная	76,2 $\pm 3,36$	11,0 $\pm 2,06$	1,1 $\pm 1,31$	41,0 $\pm 3,97$	19,5 $\pm 3,30$	-2,2 $\pm 2,51$
	Ингаля- ционная	79,5 ^{нд} $\pm 2,39$	12,9^{нд} $\pm 1,13$	0,6 ^{нд} $\pm 0,82$	42,4 ^{нд} $\pm 2,38$	23,8^{нд} $\pm 1,97$	2,5 ^{нд} $\pm 1,76$

Таблица 37

**Динамика ФВД и фармакологических тестов у больных
6-й группы в результате проведенного лечения
($X \pm m$)**

Период обследо- вания	Схема лечения	ОФВ ₁ исх, %	Δ ОФВ ₁ бер, %	Δ ОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ исх, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ бер, %	Δ МОС ₂₅₋₇₅ адр, %
Исходно	Обычная	60,9 $\pm 3,51$	17,3 $\pm 5,33$	10,4 $\pm 3,03$	27,1 $\pm 3,93$	22,8 $\pm 7,36$	22,9 $\pm 6,93$
	Ингаля- ционная	63,6 ^{нд} $\pm 2,65$	10,4^{нд} $\pm 3,47$	10,5^{нд} $\pm 1,58$	28,6 ^{нд} $\pm 2,45$	20,0^{нд} $\pm 3,92$	18,8^{нд} $\pm 2,27$
После курса лечения	Обычная	77,7 $\pm 10,1$	12,7 $\pm 3,63$	4,0 $\pm 1,52$	46,4 $\pm 9,29$	18,1 $\pm 6,74$	13,0 $\pm 4,92$
	Ингаля- ционная	80,8 ^{нд} $\pm 5,51$	10,7^{нд} $\pm 2,63$	2,1 ^{нд} $\pm 1,20$	43,3 ^{нд} $\pm 4,70$	16,3^{нд} $\pm 4,23$	5,5 ^{нд} $\pm 2,56$

Совершенно иной результат наблюдается в 7-й группе больных с исходно выявленным бронхоконстрикторным ответом на ингаляцию адреналина (табл. 38): в группе лиц, получавших лечение по обычной схеме, ингаляция адреналина и после курса проведенного лечения вызывала отрицательный

ответ. А вот среди астматиков, получавших лечение по ингаляционной схеме, отрицательный ответ на адреналин уже не наблюдался.

Таблица 38

Динамика ФВД и фармакологических тестов у больных 7-й группы в результате проведенного лечения (X±m)

Период обследования	Схема лечения	ОФВ ₁ исх, %	ΔОФВ ₁ бер, %	ΔОФВ ₁ адр, %	МОС ₂₅₋₇₅ исх, %	ΔМОС ₂₅₋₇₅ бер, %	ΔМОС ₂₅₋₇₅ адр, %
Исходно	Обычная	57,8 ±4,23	17,1 ±3,05	-17,1 ±1,97	26,4 ±2,16	24,4 ±4,23	-23,8 ±3,09
	Ингаляционная	60,0 нд ±6,34	18,0 нд ±4,38	-18,8 нд ±2,91	30,0 нд ±4,71	18,5 нд ±5,04	-18,4 нд ±4,16
После курса лечения	Обычная	78,0 ±6,33	10,6 ±2,16	-9,4 ±4,37	44,0 ±6,58	17,2 ±2,82	-14,9 ±6,70
	Ингаляционная	79,3 нд ±5,72	10,1 нд ±2,92	1,3* ±2,03	42,4 нд ±5,48	15,9 нд ±4,16	3,6* ±3,39

Таким образом, несмотря на то, что в группу лечения по ингаляционной схеме вошли более тяжелые по состоянию пациенты, результаты проведенной терапии были не хуже (5-я и 6-я группы), а в некоторых случаях (4-я и 7-я группы) даже лучше, чем при лечении по обычной схеме.

В 5-й и 6-й группах (см. табл. 36, 37) нет достоверного различия в результатах лечения между группами по обычной и ингаляционной схемам.

В 4-й группе (см. табл. 35) у всех больных существенно увеличились показатели ФВД и появился значимый ответ (>10% от должных значений) на беротек, который ранее отсутствовал. Однако, как уже было отмечено, у пациентов, получавших лечение по обычной схеме, появилась стимулированная адреналином бронхоконстрикция, величина которой по скоростному показателю МОС₂₅₋₇₅ является значимой, т.е. превышает в среднем 10% от должных величин.

В 7-й группе больных также выявлено различие в результатах лечения по обычной и ингаляционной схемам. У полу-

чавших лечение по обычной схеме отрицательный ответ на адреналин значительно уменьшился, однако полностью не исчез, в отличие от больных, получавших лечение по ингаляционной схеме (см. табл. 38).

Исходя из полученных результатов, можно сформулировать следующее определение критериев успешного лечения и достижения ремиссии.

Критерии успешного лечения и достижения ремиссии

Если после проведенного курса терапии достигается ремиссия, то результатом ее является значимое улучшение функции внешнего дыхания, повышение обратимости бронхиальной обструкции, уменьшение спазма бронхиальной мускулатуры и отсутствие всех симптомов астмы.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование бронхиальной обструкции проявляется не только снижением показателей ФВД, но и изменением ответа на фармакологические агенты — беротек и адреналин: последовательным появлением альфа-стимулированной бронходилатации и альфа-стимулированной бронхоконстрикции.

Степень стимулированной адреналином бронхоконстрикции зависит от индивидуальных особенностей субъекта и факторов, усугубляющих течение заболевания, в частности от курения и инфекции. Будучи зависимым от многих факторов, тем не менее, бронхиальный ответ на адреналин отражает естественный процесс эволюции астмы, что и будет показано в следующей главе.

Глава 4. Эволюция астмы — эволюция бронхиального ответа на адреналин

Первый анализ результатов обследования — при распределении больных только по величине $ОФВ_1$ (см. табл. 19) — демонстрирует нам любопытный факт: прогрессирование бронхиальной обструкции проявляется, с одной стороны, снижением $ОФВ_1$, а с другой — повышением ответа на беротек, что, по-видимому, связано с увеличением выраженности бронхоспазма по мере увеличения длительности заболевания.

В общей массе обследованных не выявлено значимого положительного или отрицательного ответа на адреналин, однако, очевидна тенденция к появлению отрицательной реакции на этот фармакологический агент.

В то же время достоверно установлено, что, несмотря на повышение ответа на беротек, обратимость бронхиальной обструкции снижается. Если в первые 8–9 лет заболевания нарушение проходимости дыхательных путей обратимо этим бронхорасширяющим препаратом в среднем на 82–100%, то в последующие годы этот показатель падает до 55–68%. Уменьшение обратимости бронхиальной обструкции нельзя объяснить появлением отрицательного ответа на адреналин, поскольку его величина не превышает в среднем –3%. По-видимому, в основе неполной обратимости обструкции лежат нарушения экспекторации. Это подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости ($r=0,436$, $p<0,01$) между величиной T_{exp} и длительностью заболевания.

Таким образом, можно утверждать, что прогрессирование бронхиальной обструкции при астме характеризуется повышением степени бронхоспазма, появлением слабой бронхоконстрикции на адреналин и усугублением нарушений экспекторации. Это утверждение совпадает с существующими представлениями об эволюции астмы (de Montis G. Neue Wege in der Asthmathérapie. Therapiewoche 1985; 35: 4121–4122) и данными о том, что коэффициент восстановления $ОФВ_1$ до должных величин на ингаляцию бронхорасширяющих препа-

ратов при проведении фармакологического тестирования коррелирует с выживаемостью больных (Brown R.D., Grattan G. Reversibility of airflow obstruction. *Lancet*. 1988; 1: 586–587).

Несколько иная картина выявляется при распределении пациентов не только по величине $ОФВ_1$, но и по ответу на адреналин (см. табл. 20). Выясняется, что по мере увеличения длительности заболевания, больные совершенно различно реагируют на адреналин: положительным или отрицательным ответом, а в ряде случаев — отсутствием такового. Возникает закономерный вопрос: следствием какого эффекта — альфа- или бета-стимулирующего — является бронходилатирующее или бронхоконстрикторное действие адреналина на фоне предшествующей ингаляции беротека? Данные повторного тестирования 51 пациента 6-й и 7-й групп с противоотечным альфа-адреномиметиком нафтизином дают основание утверждать, что эти эффекты адреналина обусловлены его альфа-стимулирующим действием. Это подтверждается и данными табл. 22: при отсутствии достоверного ответа на селективный бета-2-агонист — беротек — ингаляция адреналина вызывает в одном случае бронходилатацию, а в другом — бронхоконстрикцию, что очевидно является результатом стимуляции альфа-рецепторов.

Положительный ответ бронхов на адреналин, как следствие уменьшения воспалительного отека слизистой бронхов, несомненно является реакцией благоприятной, так как способствует улучшению функции внешнего дыхания. В этой связи становится понятным, почему в целом ряде случаев эффективность адреналина и беротека при снятии приступов удушья одинакова (Naspitz C.K., Sole D., Wandalsen N. Treatment of acute attacks of bronchial asthma. A comparative study of epinephrine (subcutaneous) and fenoterol (inhalation). *Ann. Allergy* 1987; 59: 21–24). Это наблюдается в тех случаях, когда в группе обследуемых нет пациентов со стимулированным адреналином отрицательным ответом бронхов. В этих случаях адреналин, оказывающий также и бета-2-стимулирующее действие, является не менее эффективным, чем беротек

(3-я и 5-я группы). Если же при этом адреналин, вследствие альфа-стимуляции, дополнительно вызывает противоотечное положительное действие, то его эффективность для снятия астматических приступов может быть даже выше, чем у беротека (1-я и 6-я группы).

Что касается альфа-стимулированной бронхоконстрикции, то механизм ее возникновения нельзя объяснить только слабым сокращением мышц бронхов вследствие стимуляции альфа-рецепторов (Парсонс Г.Х. Лечение бронхиальной астмы у взрослых. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 355–381), поскольку, как видно из табл. 20, отрицательный ответ на адреналин равен по величине бронхорасширяющему эффекту беротека у пациентов 2-й группы и даже превышает его у субъектов 7-й группы.

Каков же механизм развития альфа-стимулированной бронхоконстрикции? Для ответа на этот вопрос необходимо проанализировать результаты обследования больных 4, 6, и 7-й групп до и после лечения. Чем различались исходно пациенты 6-й и 7-й групп (см. табл. 20)? Только ответом на адреналин. В 6-й группе бронхиальный ответ на адреналин после ингаляции беротека положительный, а в 7-й — отрицательный.

После курса проведенного лечения в 7-й группе (см. табл. 38) альфа-стимулированная бронхоконстрикция, проявляющаяся снижением MOC_{25-75} , сохраняется только у субъектов, получавших лечение по обычной схеме. У пациентов, получавших лечение по ингаляционной схеме, альфа-стимулированная бронхоконстрикция исчезает. Различие в результатах лечения по обычной и ингаляционной схемам наблюдается также в 4-й группе больных (см. табл. 35). Как видно из данных табл. 35, после курса проведенного лечения у них выявляется значимый ответ на беротек (превышающий в среднем 10% от должных значений). В то же время у субъектов, получавших лечение по обычной схеме (только с пероральными экспекторантами), появляется альфа-стимули-

рованная бронхоконстрикция (в ответ на ингаляцию адреналина достоверно снижается показатель МОС_{25–75}). У пациентов, получавших лечение с ингаляционными экспекторантами, альфа-стимулированной бронхоконстрикции не выявляется. Чем же отличаются пациенты 4-й группы от остальных субъектов? Исходное обследование выявило, что у них были наиболее выраженные нарушения экспекторации: Т_{ехр} превышало в среднем 48 ч (см. табл. 24).

Как было показано выше, подобные нарушения экспекторации относятся ко II степени и не могут быть полностью ликвидированы пероральными отхаркивающими средствами. Эффективная коррекция этих нарушений может быть достигнута назначением только ингаляционной отхаркивающей терапии.

Из всего сказанного можно сделать единственный вывод: основой возникновения альфа-стимулированной бронхоконстрикции является неполная коррекция нарушений экспекторации. Это подтверждается и клиническими наблюдениями в процессе исходного обследования: у многих пациентов 6-й и 7-й групп после ингаляции адреналина появлялись кашель и желание откашляться. Однако эффективная экспекторация отмечалась только у субъектов 6-й группы. В 7-й группе попытки откашлять мокроту были неэффективными и приводили в последующем к появлению затрудненного дыхания или приступа удушья. Эти наблюдения обусловлены своеобразной цепочкой последовательно развивающихся механизмов, схематически представленной на рис. 11.

Выраженный воспалительный отек слизистой в дистальном отделе респираторного тракта препятствует эвакуации слизистых пробок из периферических бронхов (рис. 11, а) — возникает ситуация, аналогичная так называемому «запертому легкому» («locked lung»). Ингаляция противоотечного препарата с альфа-стимулирующим эффектом (адреналина или нафтизина) снимает отек, и при этом повышение скорости воздушного потока в этих бронхах способствует продвижению слизистых пробок от более мелких брон-

хов к более крупным (рис. 11, б). Пациенты с незначительным количеством слизи благополучно откашливаются, а в случае отсутствия слизи в этих отделах дыхательных путей снятие отека слизистой улучшает вентиляцию без эффекта откашливания (6-я группа).

Совершенно другой эффект наблюдается в случае достаточно большого количества слизистых пробок в периферических воздухопроводящих путях. Их движение перекрывает просвет дыхательных путей в месте дихотомического деления бронхов (рис. 11, в). При этом непродуктивный кашель и рефлекторный спазм, как следствие раздражения холинергических рецепторов, приводит к полной обтурации бронха (рис. 11, г) и еще большим нарушениям проходимости дыхательных путей (7-я группа).

В случае преобладания рефлекторного бронхоспазма и незначительной обтурации, альфа-стимулированная бронхоконстрикция полностью обратима холинолитиками. В случае выраженной обтурации последующая ингаляция холинолитика абсолютно неэффективна (см. табл. 32).

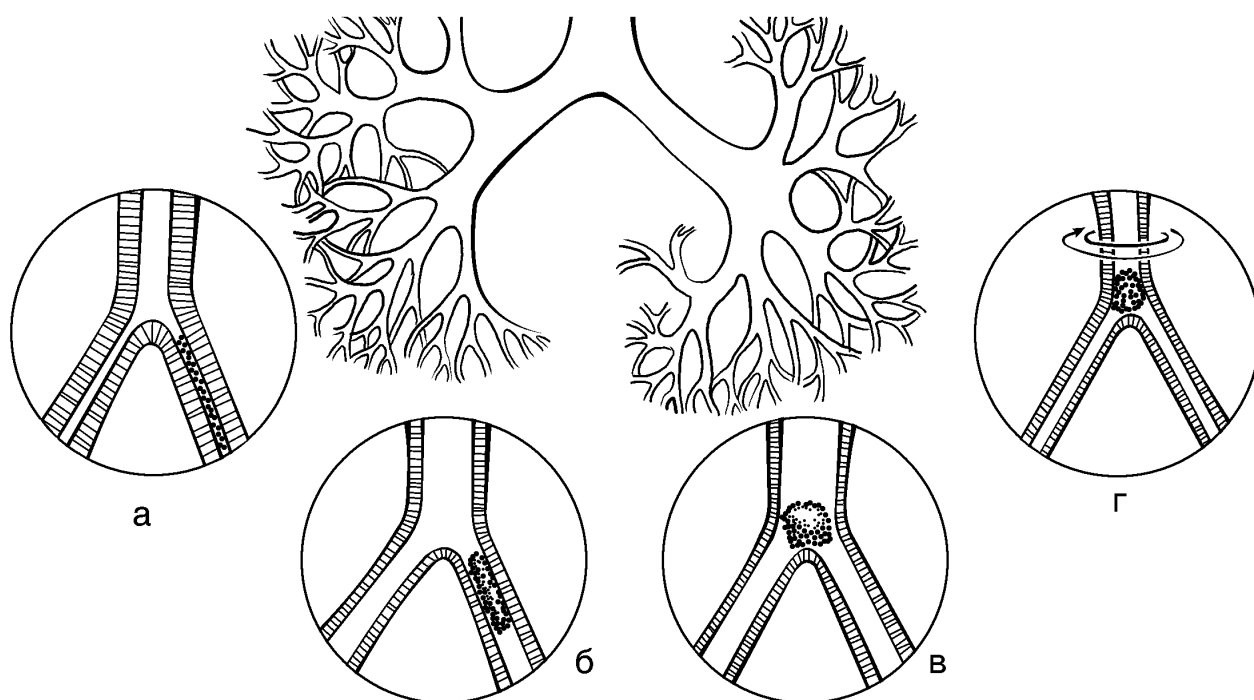


Рис. 11. Механизм развития альфа-стимулированной бронхоконстрикции

Таким образом, противоотечный эффект препаратов с альфа-стимулирующим действием вызывает в одном случае бронходилатацию, а в другом — бронхоконстрикцию.

Известно, что альфа-рецепторы по своей природе делятся на два подтипа: альфа-1 и альфа-2. Альфа-1-рецепторы локализируются в постсинаптических мембранах (в сосудах и гладкой мускулатуре дистальных бронхов, вероятно ими и обусловлена слабая альфа-стимулированная бронхоконстрикция). Альфа-2-рецепторы расположены внесинаптически в стенке сосудов (в рамках этого обсуждения не рассматриваются пре- и постсинаптические альфа-2-рецепторы в ЦНС). Противоотечное действие альфа-стимуляторов реализуется, во-первых, непосредственным альфа-1-постсинаптическим действием в микрососудах слизистой бронхов, во-вторых, непосредственным альфа-2-внесинаптическим действием в сосудах, а также альфа-2-стимуляцией, приводящей к высвобождению норадреналина, оказывающего преимущественно альфа-1-стимулирующее действие. Более подробно на этом достаточно сложном вопросе останавливаться в рамках данного исследования нет смысла. Ибо в случае с бронхиальным деревом альфа-адреностимуляция приводит преимущественно к противоотечному эффекту в результате сужения сосудов слизистой оболочки бронхов.

Поскольку основным механизмом противоотечного действия адреналина является сужение сосудов микроциркуляторного русла и уменьшение их проницаемости, то можно уверенно утверждать, что выраженная бронхоконстрикторная реакция после ингаляции адреналина развивается вследствие стимуляции альфа-рецепторов сосудов слизистой и уменьшения ее отека с последующим перемещением слизистых пробок из периферических бронхов, а не стимуляцией альфа-рецепторов гладкой мускулатуры. Если бы возникновение альфа-стимулированной бронхоконстрикции было вызвано стимуляцией альфа-рецепторов бронхиальной мускулатуры, то назначение отхаркивающей терапии по различным схемам (пероральной или ингаляционной) не оказывало бы существенного влияния на эту реакцию. Данное объяснение механизма развития альфа-стимулированной бронхоконстрикции хорошо согласуется, во-первых, с предположением о постоянстве противоотечного эффекта адреналина, во-вторых, с

давно существующим мнением о том, что в обструкции периферических бронхов преобладающим механизмом является не спазм, а отек слизистой с obturацией их слизистыми пробками, и, в-третьих, с имеющимися в клинической практике случаями ухудшения состояния пациентов после введения им адреналина (Парсонс Г.Х. Лечение бронхиальной астмы у взрослых. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 355–381).

Что касается слабой альфа-стимулированной бронхоконстрикции, то, поскольку она обратима холинолитиками, ее следует считать рефлекторной. Эта реакция в силу рефлекторного механизма возникновения может быть обусловлена не только механическим (движение слизистых пробок), но и физическим (осмотическим) или химическим (изменение pH) воздействием ингалируемых альфа-стимуляторов на слизистую бронхов, что подтверждается и данными литературы (Snashall P.D., Boother F.A., Sterling G.M. The effect of alpha-adrenoreceptor stimulation on the airways of normal and asthmatic man. Clin. Sci. Mol. Med. 1978; 54: 283–289), хотя они в достаточной мере противоречивы.

Детальный анализ степени выраженности и времени появления альфа-стимулированной бронхоконстрикции в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов также выявляет любопытные закономерности.

Зависимость величины альфа-стимулированной бронхоконстрикции от пола субъектов проявляется тем, что у женщин она достоверно выше, несмотря на то, что средняя длительность заболевания у них меньше. При этом соотношение женщин и мужчин с бронхоконстрикцией на адреналин составляет 3:1, что превышает этот показатель во всей обследованной популяции — 2,35:1. Вероятно, это объясняется противоположным влиянием женских и мужских половых гормонов на эволюцию астмы: эстрогены оказывают отрицательное, а андрогены — положительное действие. Это подтверждается и наличием прямой корреляционной зависимо-

сти между степенью бронхоконстрикции и возрастом мужчин, поскольку в процессе старения, как известно, активность андрогенов снижается. По-видимому, нередкие случаи ухудшения течения астмы на фоне дисгормональных изменений у женщин, в частности при беременности (Хэнсон Ф.В. Бронхиальная астма и беременность. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 403–410), связаны с увеличением частоты бронхоконстрикторных реакций. Наиболее вероятно, что именно различная специфика действия мужских и женских половых гормонов обуславливает более высокую заболеваемость женщин в возрастной период от 10 до 60 лет (Файф Д., Спейзер Ф.Е. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 15–25). Любопытно и другое наблюдение: появление альфа-стимулированной бронхоконстрикции не зависит от того, получают пациенты стероиды или нет. Как видно из данных табл. 26, в группе субъектов, получающих стероиды, средняя величина отрицательного ответа на адреналин в 1,5 раза выше, чем у не получающих постоянно эти препараты. При этом длительность заболевания у лиц, не получающих стероиды, достоверно меньше. Это, вероятно, объясняется тем, что возникновение отрицательного ответа на адреналин является закономерным этапом в эволюции бронхиальной обструкции, несмотря на то, что стероиды, снимающие отек и воспаление, замедляют ее прогрессирование (Heide D. Moderne Dosier-aerosole in der Behandlung obstruktiver Atemtrakterkrankungen. 3. Inhalierbare Kortikoide. *Zarztl. Fortbild.* 1984; 78: 49–51) и сегодня наконец признаны «базисными препаратами».

Парадоксальным кажется и другой факт: величина альфа-стимулированной бронхоконстрикции в группе курильщиков значительно меньше, чем в группе некурящих и бывших курильщиков (см. табл. 27). Понятно, что этот эффект связан с действием никотина как Н-холиномиметика, высвобождающего из мозгового слоя надпочечников депонированный в

них эндогенный адреналин, снимающий отек слизистой оболочки бронха. Это подтверждается выявлением обратной корреляции между количеством выкуриваемых сигарет в день и степенью бронхоконстрикции на адреналин.

Что же касается бывших курильщиков, то, по-видимому, прекращение постоянного воздействия высвобождаемого никотином адреналина в сочетании с хроническими воспалительными изменениями слизистой периферических бронхов от длительного воздействия сигаретного дыма являются факторами, усиливающими альфа-стимулированную бронхоконстрикцию. Это подтверждается, наоборот, наличием прямой корреляцией между степенью бронхоконстрикции на адреналин и длительностью курения у этих субъектов. Если считать эти объяснения логичными, то практическая сторона вопроса о курении астматика очевидна:

1. НЕОБХОДИМО НАСТАИВАТЬ НА ПРЕКРАЩЕНИИ КУРЕНИЯ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ;

2. В ТО ЖЕ ВРЕМЯ ОНО ДОЛЖНО СОПРОВОЖДАТЬСЯ ВРАЧЕБНЫМ КОНТРОЛЕМ И ВНЕСЕНИЕМ КОРРЕКТИВ В ПРОВОДИМОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ДО ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА АДРЕНАЛИН.

Более высокая степень альфа-стимулированной бронхоконстрикции у пациентов с непереносимостью НСПП (см. табл. 28) объясняется, вероятно, свойством аспирина и его аналогов вызывать не только спазм бронхиальной мускулатуры (Стюарт С.Р., Гершвин М.Э. Непереносимость ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и бронхиальная астма. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 210–224), но и набухание слизистых оболочек в результате расширения капилляров или повышения их проницаемости. Данные литературы свидетельствуют, что даже у здоровых субъектов аспирин повышает назальное сопротивление (Jones A.S., Lancer J.M., Moir A., Stevens J.C.: Effect of aspirin on nasal resistance to airflow. Brit. Med. J., 1985; 290: 1171–1173), что

можно объяснить только набуханием слизистой носа в результате ее отека.

Особенно неблагоприятным фактором, определяющим выраженность и сроки появления альфа-стимулированной бронхоконстрикции, является инфекционно-воспалительный процесс, вызываемый персистирующей в дыхательных путях микробной флорой. Как видно из данных табл. 29, альфа-стимулированная бронхоконстрикция возникает значительно раньше и выраженность ее значительно больше в случае присоединения грамотрицательной микробной флоры, в частности бактерий *E. Coli*, вызывающих, по-видимому, более выраженное воспаление, чем грамположительная инфекция. В этой связи становится понятной необходимость назначения в ряде случаев высокоэффективных антибактериальных средств.

В такой же мере неблагоприятным фактором, усугубляющим степень выраженности альфа-стимулированной бронхоконстрикции, является высокий уровень иммуноглобулинов класса E (см. табл. 30), определяющих Ig E-зависимое высвобождение целого ряда воспалительных медиаторов из тучных клеток (Вассерман С.И. Патофизиология медиаторов при бронхиальной астме. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 48–69), которые вызывают воспаление и отек слизистой, обусловленный повышением капиллярной проницаемости. Эти же медиаторы способствуют и повышенному образованию секрета в периферических бронхах, усугубляющего обструкцию (Casale T.B., Marom Z. Mast cells and asthma. The role of mast cell mediators in the pathogenesis of allergic asthma. *Ann. Allergy* 1983; 51: 1: 2–6).

Итак, подводя итоги вышесказанному, можно утверждать, что эволюция обструкции дыхательных путей у больных астмой проявляется изменением бронхиального ответа на адреналин (см. табл. 20).

Начало первого этапа болезни проявляется появлением первой «волны» воспаления и положительной реакцией на

адреналин: у субъектов 1-й группы его действие связано с уменьшением отека слизистой бронхиального дерева, что подтверждает имеющиеся данные о ключевой роли воспаления в возникновении и прогрессировании астмы в докладе «International consensus report...» и некоторых более ранних публикациях (Reed С.Е. New therapeutic approaches in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 537–543). Затем появляются пациенты с бронхоконстрикторной реакцией на адреналин (2-я группа), что свидетельствует об одновременном наличии воспалительного отека и начальных нарушений экспекторации в периферических бронхах, которые сохраняются у больных астмой даже в фазе ремиссии (Уоннер А. Морфология обструктивных процессов в воздухоносных путях. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 105–116).

Одновременно в этих группах выявляется положительный ответ на беротек, величина которого существенно превышает эффект снятия физиологического тонуса гладкой мускулатуры у здоровых лиц (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1990). Однако прирост более 10% от должных значений выявляется только по показателю МОС_{25–75}, так как величина ОФВ₁ практически нормальна. Дальнейшее прогрессирование заболевания связано с формированием выраженного бронхоспазма (3-я группа). При этом частота бронходилатирующего и бронхоконстрикторного эффектов адреналина во всей группе в целом, вероятно, одинакова, что проявляется отсутствием достоверного ответа на этот фармакологический агент.

Последующая эволюция бронхиальной обструкции (в среднем через 10 лет от начала заболевания), по всей вероятности, идет двумя путями: в одном случае прогрессируют нарушения экспекторации (4-я группа), в другом — усиление спазма бронхов (5-я группа), что приводит к значительному снижению всех показателей ФВД: ОФВ₁ и МОС_{25–75}. При этом в обеих группах отсутствует достоверный ответ на адреналин. Различаются они только по ответу на бета-2-

агонисты: в 4-й группе отсутствует значимый ответ на беротек, что, вероятно, связано с obturацией просвета бронхов слизистыми пробками вследствие выраженных нарушений экспекторации (Кэннер Р.Э., Ватанабе С. Значение исследования легочной функции у больных бронхиальной астмой. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 128–130).

В 5-й группе, наоборот, величина ответа на беротек максимальна, а нарушения экспекторации — минимальны (см. табл. 20, 23). Преобладание бронхоспазма или obturации, по-видимому, обусловлено как особенностями развития заболевания у каждого конкретного пациента, так и различиями в проводимом лечении.

Следующий этап эволюции обструктивного синдрома при астме связан с развитием второй «волны» воспаления и появлением положительного ответа на адреналин в 6-й группе (см. табл. 20). При этом ответ на беротек по сравнению с 5-й группой снижается, а нарушения экспекторации усиливаются (см. табл. 23). В дальнейшем прогрессирование воспаления в сочетании с нарушениями экспекторации приводит к возникновению ситуации, при которой появляется бронхоконстрикторный ответ на адреналин, и он превышает бронхорасширяющее действие беротека (7-я группа). На этом этапе, по-видимому, ситуация начинает выходить из-под контроля.

С учетом этих данных становятся понятными случаи так называемой «нестабильной» или «эмоциональной», а в отечественной интерпретации — «нервно-психической» астмы (Парсонс Г.Х. Лечение бронхиальной астмы у взрослых. В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 355–381). Она проявляется высвобождением большого количества эндогенного адреналина (или норадреналина) вследствие стресса или эмоциональной нестабильности на фоне чрезмерного употребления бета-симпатомиметиков, вызывая альфа-стимулированную бронхоконстрикцию с возникновением приступов удушья и затрудненного дыхания. Именно

среди пациентов эмоционально неустойчивых, несмотря на лечение стероидами, отмечаются случаи внезапной смерти (Picado C., Montserrat J.M., Pablo J., Augusti-Vival A. Predisposing factor to death after recovery from a life-threatening asthmatic attack. *J. Asthma.*, 1989; 26: 231–236).

Попытаемся в этой связи осветить историю проблемы этого феномена и объяснить предложенную еще в 1992 г. теорию внезапной смерти от астмы (Солопов В.Н., 1992, 1994, 1999).

Первая волна внезапных смертей от астмы прокатилась по странам Западной Европы в 50–60-х гг., в частности по Великобритании, когда молодых людей находили мертвыми с зажатými в руках баллончиками с синтетическими бронхорасширяющими аэрозолями, впервые появившимися тогда на фармацевтическом рынке. Объяснение этих трагических финалов многие исследователи нашли в несовершенстве самих препаратов: недостаточной селективности (избирательности действия) производных адреналина, в их побочном кардиотоксическом действии, а также в так называемом эффе́кте блокады бронхорасширяющих бета-2-рецепторов продуктами метаболизма этих лекарств.

Но и с появлением высокоселективных бронхорасширяющих аэрозолей случаи внезапной смерти продолжают регистрироваться с фатальной неизбежностью. Более того, случаи внезапной смерти регистрируются и среди лиц, принимавших таблетированные и ингаляционные стероиды. Неприятная сторона этой проблемы заключается в непредсказуемости ситуации: даже удовлетворительно чувствующий себя астматик, принимающий стероиды, не застрахован от внезапной смерти. Для многих исследователей ситуация оказалась тупиковой, а немецкие врачи охарактеризовали ее как «вызов, бросае́мый астмой».

В этой связи и родилась следующая гипотеза: **ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВНЕЗАПНЫХ СМЕРТЕЙ ОТ АСТМЫ СВЯЗАНО, ВО-ПЕРВЫХ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ СРЕДСТВ И, ВО-ВТОРЫХ, С ЭВОЛЮЦИЕЙ САМОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ИЗМЕНИВШИХСЯ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ.** Логический анализ известных научных фактов позволяет представить их в следующей последовательности:

1. С начала XX века, практически сразу после открытия, выделения и синтеза адреналина, началось его широкое применение для лечения астмы. Он оказался самым эффективным и безопасным из существующих в то время средств: описаны случаи, когда больным для снятия приступов астмы делалось несколько десят-

ков инъекций адреналина в сутки. В то же время на фоне широкого использования адреналина не наблюдалось повышения смертности от астмы, хотя его применение в виде инъекций вызывало ряд побочных эффектов.

Хорошо известно, что адреналин при инъекционном введении, помимо бронхорасширяющего и противоотечного действия, вызывает выраженное сердцебиение и повышение артериального давления. Стремление специалистов устранить побочные эффекты адреналина и определило тактику дальнейших фармакологических исследований: создание препаратов с избирательным бронхорасширяющим действием.

2. В 30–40–х гг. нашего столетия появились первые синтетические бронхорасширяющие вещества: изопропилнорадреналин и орципреналин. И именно с конца 30–40–х гг. стали описываться смертельные исходы или ухудшения состояния астматиков после введения им адреналина на фоне предшествующих ингаляций его синтетических аналогов.

3. А уже в 50–60–х гг. на фоне широкого применения синтетических бронхорасширяющих препаратов стали регистрироваться эпидемии внезапных смертей от астмы. Как уже говорилось, исследователи увидели причину несчастных случаев в несовершенстве бронхорасширяющих препаратов. Однако синтез высокоселективных противоастматических средств (из наиболее известных можно назвать сальбутамол и беротек) не решил проблемы внезапной смерти от астмы.

4. В то же время сформировалась концепция о функциональной недостаточности симпатoadреналовой системы больных астмой, что стимулировало ее активное изучение. Однако при этом оказалось, что содержание эндогенных катехоламинов (адреналина и норадреналина) в крови тяжелых больных превышает физиологическую норму в 5–10 раз, а тяжесть состояния пациентов прямо коррелирует с их концентрацией. Гипотеза о недостаточности адреналина была опровергнута, но никто не предположил при этом, что причиной тяжелого состояния или внезапной смерти может быть повышенная концентрация собственных катехоламинов. Этого не произошло, по-видимому, по той причине, что только 15–20 лет спустя был выявлен следующий научный факт.

5. Случаи внезапной смерти от астмы отмечаются среди лиц эмоционально неустойчивых (то есть потенциально реагирующих на стрессовые ситуации большим выбросом эндогенных катехоламинов).

Объяснить эти факты можно только следующим образом: ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ОТ АСТМЫ ВЫЗЫВАЕТСЯ НЕ ПРИМЕНЕНИЕМ ОТДЕЛЬНО ВЗЯТЫХ БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ СРЕДСТВ, А ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ С АДРЕНАЛИНОМ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНОГО. ЭТО ОБУСЛОВЛЕНО ТЕМ, ЧТО БОЛЬНОМУ СИСТЕМАТИЧЕСКИ ВВОДЯТСЯ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АДРЕНАЛИНА (И НОРАДРЕНАЛИНА), ИЗБЫТОК КОТОРЫХ ПОСТОЯННО ЦИРКУЛИРУЕТ У НЕГО В КРОВИ.

ПОЭТОМУ РАНО ИЛИ ПОЗДНО МЕЖДУ ИСКУССТВЕННЫМИ И ЕСТЕСТВЕННЫМИ АДРЕНОПОДОБНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ДОЛЖЕН НЕМИНУЕМО ВОЗНИКНУТЬ КОНФЛИКТ. ЭТОТ КОНФЛИКТ И ПРОЯВЛЯЕТСЯ ФЕНОМЕНОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ!

Результаты последовательного фармакологического тестирования с беротеком и адреналином, приводящие к возникновению альфа-стимулированной бронхоконстрикции, являются подтверждением этого тезиса.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЗВОЛЯЕТ УТВЕРЖДАТЬ, ЧТО В РЯДЕ СЛУЧАЕВ ПРИЧИНОЙ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ ЯВЛЯЕТСЯ АЛЬФА-СТИМУЛИРОВАННАЯ БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ ПРИ ВЫБРОСЕ В КРОВЬ БОЛЬШОГО КОЛИЧЕСТВА ЭНДОГЕННЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ИНГАЛЯЦИЙ СИНТЕТИЧЕСКИХ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКОВ.

Это подтверждается и данными об их уровне в крови больных астмой (Катаев К.В. Сопоставление содержания адреналина, норадреналина и сульфгидрильных групп в плазме крови с некоторыми общеклиническими и функциональными показателями у больных бронхиальной астмой. Тер. архив, 1976, № 2, с. 100–103): в фазе обострения заболевания концентрация адреналина и норадреналина в плазме превышает нормальную в 5–8 раз. Причем уровень катехоламинов прямо пропорционален тяжести заболевания.

В этой связи становятся понятными и описываемые с начала 40-х гг. случаи смерти больных после инъекций адре-

налина на фоне предшествующих ингаляций бета-симпатомиметиков или без них (Юренев П.Н., Семенович Н.И., Чучалин А.Г. О причинах смерти у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1974, № 12, с. 102–109).

Таким образом, выявляется определенная закономерность в прогрессировании бронхиальной обструкции у больных астмой по мере увеличения длительности заболевания: на фоне снижения показателей ФВД появляется последовательно две положительных и две отрицательных «волны» ответа на адреналин, причем бронхоконстрикторный эффект адреналина превышает бронходилатирующий (рис. 12).

Данные по длительности заболевания из табл. 20 и 22 еще раз подтверждают тот факт, что эволюция бронхиальной обструкции проявляется в дебюте «волной» альфа-стимулированной бронходилатации, а в финале — альфа-стимулированной бронхоконстрикции.

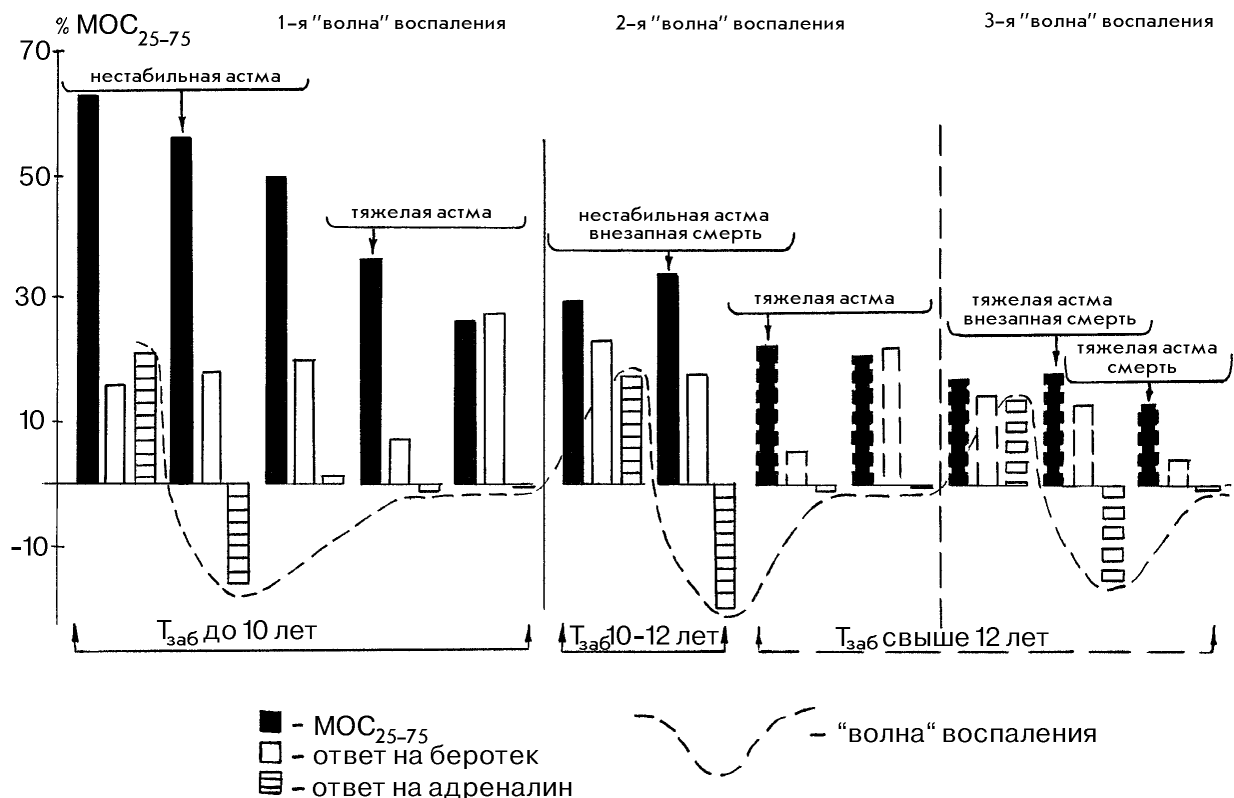


Рис. 12. Эволюция бронхиальной обструкции у больных астмой

Тот факт, что совершенно противоположный ответ на адреналин определяется не индивидуальными особенностями

пациентов, а эволюцией астмы, подтверждается и достаточно однородным составом пациентов всех групп (см. табл. 21). Это не означает, что индивидуальные особенности больных не оказывают влияния на прогрессирование бронхиальной обструкции при астме. Наоборот, индивидуальные особенности каждого субъекта определяют ТЕМПЫ прогрессирования обструктивного синдрома: у каждого конкретного пациента тот или иной этап в эволюции бронхиальной обструкции наступает в разные сроки от начала заболевания. Это подтверждается, во-первых, ненормальностью распределения по длительности заболевания ($T_{заб}$) в группах (см. табл. 20), а во-вторых, различной степенью альфа-стимулированной бронхоконстрикции, разным временем ее появления от начала заболевания и ненормальностью распределения по величине отрицательного ответа на адреналин в зависимости от индивидуальных особенностей субъектов (см. табл. 25–30).

Итак, результатом первой «волны» воспаления является формирование различных вариантов обструкции дыхательных путей: в одном случае с преобладанием спазма бронхов (5-я группа), а в другом — их obturации слизистыми пробками (4-я группа). Начало новой — второй — «волны» воспаления и дальнейшее прогрессирование бронхиальной обструкции приводит к появлению выраженной альфа-стимулированной бронхоконстрикции (7-я группа) и неконтролируемой ситуации. Если предположить, что эволюция астмы происходит закономерно (см. рис. 12 — пунктирная линия), то дальнейшее прогрессирование обструкции дыхательных путей может развиваться по двум вариантам: усугубление нарушений экспекторации до III степени или усиление бронхоспазма. Во втором случае терапия стероидами и бронхолитиками эффективна, а в первом — нет. Результатом первого варианта может быть трагический исход заболевания. Подтверждением этому являются данные патологоанатомических исследований о множественной obturации бронхов слизистыми пробками у умерших от астмы лиц (Уоннер А. Морфология обструктивных процессов в воздухоносных путях.

В кн.: Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, с. 105–116).

Поэтому в таких ситуациях первостепенное значение, наряду с терапией стероидами, имеет активная эвакуация бронхиального содержимого с помощью ингаляционной отхаркивающей терапии. Результаты обследования больных (см. табл. 35, 38) свидетельствуют о том, что даже такая тяжелая ситуация теоретически может быть обратима: у субъектов аналогичной — 4-й группы ингаляционная терапия обеспечивает более эффективное очищение дыхательных путей, чем пероральная, что проявляется отсутствием альфа-стимулированной бронхоконстрикции после курса проведенного лечения и в среднем более высоким ответом на беротек.

Что касается больных с преобладанием бронхоспазма в формировании нарушения проходимости дыхательных путей и переживших вторую «волну» воспаления, то дальнейшая эволюция бронхиальной обструкции определяется у них, по-видимому, появлением третьей «волны» воспаления и повторением вышеописанных закономерностей.

Рассуждения о закономерной — «волнообразной» эволюции астмы не означают, что на том или ином этапе наблюдается, например, только альфа-стимулированная бронходилатация или альфа-стимулированная бронхоконстрикция. Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что динамика показателей ФВД и результатов фармакологического тестирования от обострения к ремиссии изменяется. Но каждый конкретный этап в эволюции бронхиальной обструкции определяется увеличением ЧАСТОТЫ тех реакций на бета- и альфа-стимуляцию, которые для него характерны.

Анализ данных обследования всех пациентов до и после лечения (см. табл. 34) выявляет еще одну любопытную закономерность. Динамика показателей ФВД и ответа на фармакологические агенты от обострения к ремиссии повторяет в обратном порядке динамику этих же показателей в процессе прогрессирования астмы (см. табл. 19): возрастает величина

ОФВ₁ и МОС_{25–75}, уменьшается степень спазма бронхов, исчезает тенденция к появлению альфа-стимулированной бронхоконстрикции и возрастает степень обратимости бронхиальной обструкции. Это свидетельствует о возможности обратного развития болезни с последовательным прохождением тех или иных этапов эволюции астмы.

Тот факт, что эволюция бронхиальной обструкции при астме связана в первую очередь с изменением ответа на адреналин, имеет важное биологическое значение. Именно эндогенные катехоламины (адреналин или норадреналин), являясь ЕСТЕСТВЕННЫМИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ РЕГУЛЯТОРАМИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ, в начальный период заболевания оказывают бронхорасширяющее и противоотечное действие. Именно эндогенные катехоламины, циркулируя в крови, оказывают постоянное воздействие на патофизиологические механизмы астмы. И от того, насколько высока и постоянна их продукция, во многом зависит дальнейшее течение и прогноз заболевания. Что касается экзогенно поступающих в организм селективных симпатомиметиков, в частности, беротека, вентолина и пр., то именно их высокая селективность и эпизодический характер применения не позволяют воздействовать на все патофизиологические механизмы астмы и тем самым препятствовать прогрессированию бронхиальной обструкции. Что касается фармакологического тестирования, проводимого только с селективными бета-2-симпатомиметиками, то оно не позволяет в популяции одинаковых на первый взгляд субъектов выявлять все особенности формирования и эволюции бронхиальной обструкции. И это наглядно демонстрируется данными табл. 20: у субъектов 5, 6 и 7-й групп при одинаковой выраженности бронхиальной обструкции положительный ответ на беротек абсолютно не отражает реальной ситуации. И только последующие альфа-стимулирующие эффекты адреналина позволяют оценить и тяжесть заболевания, и его прогноз.

С учетом вышеизложенного возникает закономерный вопрос: имеют ли полученные данные какое-либо практическое значение? Ответ несомненно является положительным. Во-первых, появляется реальная возможность создания более

эффективных бронходилатирующих комбинированных средств. Как видно из данных табл. 24, почти у 45% обследованных субъектов отмечался положительный ответ на альфа-стимулирующее действие адреналина. Это позволило нам ранее предложить новые комбинированные препараты с более эффективным бронходилатирующим действием: бета-2-агонисты + альфа-стимуляторы; бета-2-агонисты + холинолитики + альфа-стимуляторы; холинолитики + альфа-стимуляторы (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1990). Организационные и финансовые проблемы не позволили запатентовать и наладить выпуск этих препаратов, однако предварительные клинические испытания были проведены. Они показали, что эффективность новых комбинированных препаратов с добавлением 0,2–0,5 мг селективных альфа-стимуляторов нафтизина и галазолина была в среднем в 1,5–2,0 раза выше, чем у обычных средств, без увеличения частоты побочных эффектов (Солопов В.Н., Луничкина И.В., 1991). По-видимому, определенная перспектива у предложенных препаратов есть. Однако при разработке, внедрении в клиническую практику и назначении этих средств следует помнить главное: **АДРЕНАЛИН** (как, впрочем, и другие препараты с альфа-стимулирующим эффектом) **НЕ ТОЛЬКО СПАСАЕТ, НО И УБИВАЕТ!**

Поскольку в эволюции бронхиальной обструкции важная роль принадлежит нарушениям экспекторации (4-я и 7-я группы), для повышения эффективности лечения представляется возможным создание комбинированных препаратов на основе пероральных стероидов и отхаркивающих средств, например: триамцинолон + бромгексин или аналогичных сочетаний. Ведь именно сочетание пероральных стероидов с отхаркивающими средствами дает возможность снизить вероятность появления альфа-стимулированной бронхоконстрикции.

Во-вторых, результаты исследования функции внешнего дыхания и фармакологического тестирования по предложенной схеме дают возможность выделить несколько вариантов бронхиальной обструкции (независимо от степени ее

выраженности) (см. табл. 20): а) БРОНХОСПАСТИЧЕСКИЙ (3-я и 5-я группы). У этих пациентов преобладающим механизмом обструкции является спазм бронхов. Нарушения экспекторации в 3-й и 5-й группах отсутствуют (или соответствуют 0 степени); б) ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ОТЕЧНЫЙ (1-я и 6-я группы) — наряду с бронхоспазмом выявляется воспалительный отек слизистой. Нарушения экспекторации в 1-й группе отсутствуют, а в 6-й — соответствуют I степени; в) АЛЬФА-БРОНХОКОНСТРИКТОРНЫЙ (2-я и 7-я группы) — воспалительный отек слизистой в сочетании с нарушениями экспекторации в периферических бронхах (нарушения, по-видимому, соответствуют I-II степени) приводит к парадоксальному ответу на адреналин и г) ОБТУРАЦИОННЫЙ (4-я группа) — основным механизмом обструкции являются нарушения экспекторации, соответствующие II степени.

Выделение различных вариантов бронхиальной обструкции позволяет осуществлять дифференцированную терапию бронхорасширяющими, противовоспалительными и отхаркивающими средствами. В случае бронхоспастического и воспалительно-отечного вариантов обструкции эффективная терапия может быть обеспечена применением следующих препаратов: а) бронхорасширяющие средства — комбинация бета-2-симпатомиметиков с селективными противоотечными альфа-стимуляторами; б) противовоспалительные средства — ингаляционные стероиды и в) отхаркивающие средства в пероральной форме. В случае альфа-бронхоконстрикторного и обтурационного вариантов обструкции следует назначать другие препараты: а) бронхорасширяющие средства — комбинация бета-2-симпатомиметиков с холинолитиками; б) противовоспалительные средства — пероральные стероиды и в) отхаркивающие средства в ингаляционной форме. Эффективность проводимого лечения можно оценить по результатам повторного обследования: если в процессе динамического наблюдения данные тестирования соответствуют прохождению в обратном порядке этапов эволюции бронхиальной обструкции, то терапию можно считать эффективной. При этом

основными критериями являются: возрастание показателей ФВД: $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ (и других); снижение степени бронхоспазма (по ответу на беротек) с повышением обратимости бронхиальной обструкции, а также исчезновение альфа-стимулированной бронхоконстрикции (по ответу на адреналин или селективные альфа-стимуляторы).

В-третьих, появляется возможность реального клинического прогноза заболевания. Рассмотрим, например, две клинические ситуации: а) больная женщина молодого возраста с непереносимостью аспирина, не курит, принимает стероиды, бактериологический анализ мокроты выявляет наличие грамотрицательной инфекции (*E. Coli*); б) больной мужчина молодого возраста, курящий, без непереносимости НСПП, принимает стероиды, бактериологический анализ мокроты выявляет наличие грамположительной микробной флоры (*Str. epidermidis*, *Str. viridans*). С учетом полученных данных конечно же можно утверждать, что в первом случае прогноз заболевания хуже, чем во втором. А если при этом женщина эмоционально неустойчива, то можно предполагать, что риск внезапной смерти от астмы у нее значительно выше.

Таким образом, прогрессирование бронхиальной обструкции при астме, начинающееся со спазма гладкой мускулатуры, воспалительного отека слизистой с положительным ответом на адреналин и заканчивающееся изменением этого ответа на отрицательный в сочетании с нарушениями экспекторации, закономерно приводит к внезапной смерти или тотальной закупорке дыхательных путей слизью и фатальному приступу удушья. Эти закономерности и определяют эволюцию астмы как болезнь, связанную с законом, определенным природой, — законом прогрессирования хронического воспаления.

Каковы же первичные механизмы, являющиеся основой возникновения болезни? Об этом пойдет речь в следующей части книги.

ЧАСТЬ IV. «СЛАБАЯ» БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ, ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ТЕОРИЯ СЦЕНТИВАНИ

В предыдущей части книги так и остался не до конца выяснен вопрос о роли и механизме слабой альфа-стимулированной бронхоконстрикции. Исходя из существующих представлений она может быть следствием физиологического бронхоспастического рефлекса или возникает в результате непосредственной стимуляции альфа-1-рецепторов гладкой мускулатуры бронхов. Поскольку она устраняется ингаляцией холинолитика, то, по-видимому, является рефлекторной, но может быть и следствием первичной гиперреактивности бронхиального дерева.

Как известно, повышенная реактивность бронхиального дерева, обуславливающая неадекватный ответ на различные воздействия (физическую нагрузку, гипервентиляцию, форсированное дыхание, повышенную влажность, туман, холодный воздух и пр.), является одним из ключевых звеньев в патогенезе развития бронхиальной астмы. В некоторых случаях первично измененная реактивность бронхов является основным патогенетическим фактором в формировании этого тяжелого заболевания. Поскольку в основе измененной реактивности бронхов лежат наследственные, врожденные или приобретенные патофизиологические механизмы, представляется интересным их углубленное изучение с целью профилактики формирования, развития и прогрессирования бронхиальной астмы.

Вполне логично было бы наследственные (врожденные) механизмы гиперреактивности отнести к первичным, а приобретенные, возникшие на фоне прогрессирования аллергического воспаления при астме, — ко вторичным.

К наиболее вероятным первичным патофизиологическим механизмам гиперреактивности в первую очередь можно отнести вагусные влияния или нарушения регуляции тонуса бронхиальной мускулатуры, а ко вторичным — избыточную потерю влаги на фоне гипервентиляции, воспалительные изменения слизистой оболочки, повышенную чувствительность к целому ряду веществ: аллергенов, гаптенов, химических и других факторов.

В последнем случае воспалительные изменения начинаются с нарушений в системе микроциркуляторного русла, непосредственно реагирующего на воздействие повреждающих факторов: поллютантов, токсинов, медиаторов воспаления и т.д.

Поскольку в последнее время все большее значение придают наследственности, а значит, и первичной гиперреактивности бронхиального дерева, наиболее целесообразно сконцентрировать усилия на изучении ее механизмов. А для этого необходимо сказать несколько слов о физиологии спазма бронхиальной мускулатуры как выраженного проявления первичной гиперреактивности дыхательных путей.

Глава 1. «Физиологический» бронхоспазм как основа поддержания бронхиального тонуса и возникновения первичной гиперреактивности

В первых частях книги были описаны механизмы очищения дыхательных путей — система мукоцилиарного транспорта и ее роль в поддержании нормальной вентиляционной функции бронхиального дерева.

Но в условиях сильного загрязнения мукоцилиарный механизм может не справиться с очищением большого объема воздуха. Поэтому в процессе эволюции возникла необходимость регулировать поступление воздуха (его поток). Эту важную функцию выполняет другая оболочка — мышечная. Она состоит из так называемой гладкой мускулатуры, сокращение которой вызывает ее спазм и сужение просвета бронхиального дерева. В этом смысле с физиологической точки зрения спазм бронхов можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на предотвращение попадания в легкие инородных частиц и уменьшение воздушного потока, загрязненного патологическими (вредными) аэрозолями твердых частиц, жидкостей, газов и пр.

Достаточно хорошо изучено и показано, что бронхоспастическая реакция у здоровых лиц — это защитный рефлекс бронхов, реализующийся нервно-рефлекторным путем (Morgenroth K., Wettengel R., Newhouse M. Bronchial asthma. Boehringer Ingelheim International GmbH, 1987. P. 54). В качестве примера подобного рода можно привести любого субъекта, попавшего в густой туман или задымленную атмосферу. Первое, что он ощущает, — дискомфорт в дыхании с последующим появлением кашля. Это и есть проявление незначительного спазма гладкой мускулатуры бронхов, направленного на то, чтобы предотвратить или ослабить воздействие на легкие неблагоприятных факторов внешней среды.

Физиологический механизм сокращения гладкой мускулатуры бронхов реализуется следующим образом (рис. 13). Раздражение чувствительных нервных окончаний в слизистой оболочке вызывает их возбуждение, которое передается по афферентным

(чувствительным) волокнам блуждающего нерва (n. vagus) в его центр. Возникший импульс возбуждения передается затем из центра по эфферентным (двигательным) волокнам блуждающего нерва к их окончаниям в гладкой мускулатуре бронхов, что приводит к выбросу из них медиатора (химического передатчика нервных импульсов) — ацетилхолина. Высвобождение ацетилхолина и вызывает сокращение гладких мышц бронхов и развитие спазма.



Рис. 13. Нервно-рефлекторный путь развития бронхоспазма:
1 — окончание чувствительного волокна блуждающего нерва; 2 — гладкая мускулатура бронхов; 3 — железы подслизистого слоя

Если раздражитель очень агрессивный (например, химические вещества: окислы серы, азота и др. или табачный дым), то одновременно со спазмом гладкой мускулатуры стимулируется выделение бронхиального секрета. При этом из бокаловидных клеток

слизь выделяется в результате непосредственного их раздражения. Из перибронхиальных желез, также управляемых блуждающим нервом, секрет выделяется в результате холинергического воздействия ацетилхолина. Спазм и выделение избытка секрета проявляются ощущением дискомфорта, затруднением дыхания, кашлем и желанием откашляться. Эти механизмы являются защитными, и их задача — не допускать попадания в дыхательные пути вредных веществ или частиц, а попавшие — немедленно нейтрализовать и затем эвакуировать.

Последующее расслабление бронхиальной мускулатуры и устранение спазма бронхов реализуется следующими путями. Первый путь — это инактивация ацетилхолина ферментом холинэстеразой и прекращение его действия на гладкую мускулатуру. Если же в результате очень сильного раздражения выделяется большое количество ацетилхолина, то реализуется второй путь: избыток ацетилхолина стимулирует мозговой (внутренний) слой надпочечников. Это приводит к выбросу адреналина, оказывающего бронхорасширяющее действие путем расслабления спазмированных гладких мышц. Таким образом, защитный механизм бронхоспазма реализуется нервно-рефлекторным путем с помощью ацетилхолина, а механизм бронходилатации — гуморальным, с помощью адреналина.

СЛЕДУЕТ ДОБАВИТЬ, ЧТО НЕРВНО-РЕФЛЕКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ СПАЗМА БРОНХИАЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ДОВОЛЬНО ТЩАТЕЛЬНО ИЗУЧЕН В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ НА ЖИВОТНЫХ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ МЕТОДОМ ИНГИБИРОВАНИЯ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ НЕ МОЖЕТ ПОДВЕРГАТЬСЯ СОМНЕНИЮ.

Между активностью этих механизмов существует определенный баланс, от которого зависят степень сокращения и тонус бронхиальной мускулатуры. А если в силу каких-либо причин развивается нарушение этого баланса, то этим и должен обуславливаться повышенный бронхоспастический рефлекс на различные внешние раздражители (туман, холодный воздух) или форсированное (усиленное и учащенное) дыхание. По-видимому, этот феномен лежит в основе первичной гиперреактивности бронхиального дерева. В том случае, если она диагностируется у здорового человека, то, по сути, является как бы индивидуальной особенностью этого

субъекта, но требует к себе повышенного внимания, так как, по современным представлениям, может стать одним из механизмов развития астмы.

Именно поэтому изучение всех звеньев первичной гиперреактивности представляется достаточно важной задачей для наиболее полного понимания патофизиологии этой болезни.

Глава 2. Выбор субъектов для обследования: здоровые или больные? Программа исследования

Первый вопрос, который встал перед проведением исследования, заключался в том, у каких лиц его проводить: страдающих астмой или здоровых. Выбор пал на последних, так как только выявленную у них повышенную реактивность можно однозначно отнести к первичной. Если проводить исследования на астматиках, то в силу воспалительного характера самой болезни нельзя решить вопрос: с каким явлением мы сталкиваемся — врожденным (наследственным), приобретенным (индуцированным воспалением в бронхиальном дереве) или смешанным, связанным и с наследственными, и с воспалительными механизмами.

Поскольку наиболее актуальным является феномен первичной (наследственной) гиперреактивности бронхиального дерева, то и контингент обследуемых отбирался из здоровых лиц молодого возраста.

Для проведения исследования было отобрано 64 подростка в возрасте 15–16 лет (38 юношей и 26 девушек), не курящих, занимающихся физической культурой по общей программе и не имевших заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Исследования проводились в первой половине дня.

Программа обследования включала: а) оценку состояния микроциркуляторного русла, б) исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением реактивности бронхиального дерева и в) оценку активности блуждающего нерва по степени вариабельности синусовой аритмии.

Состояние микроциркуляции оценивали путем прижизненной микроскопии бульбоконъюнктивы на щелевой лампе с фотонасадкой фирмы «Карл Цейс». Съемку проводили на фотопленке «Микрат-300» дважды у каждого обследуемого. Морфометрическая обработка осуществлялась по негативам на откалиброванном фотопроекторе. Калибровка проводилась по отснятой шкале объектмометра (Козлов В.И., Соболева Т.М., Долина Г.И. и др. Механизмы поддержания гомеостаза в системе микроциркуляции. Сб. науч. трудов 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. М., 1981, с. 64–74).

Исследование ФВД и оценку реактивности бронхиального дерева проводили с помощью компьютерного спироанализатора

«Виталограф–компакт» (Англия). Обследование проводилось следующим образом: в режиме теста FVC Pre по кривой «поток–объем» определялись показатели P₂₅, P₅₀ и P₇₅ — поток при объеме 25, 50 и 75% ФЖЕЛ, отражающие проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов соответственно. Затем обследуемому проводилась ингаляция тумана дистиллированной воды в течение 3 мин с помощью ультразвукового генератора аэрозолей «Гейзер» производительностью 4 мл/мин и размером распыляемых частиц 2–5 мкм. После ингаляции повторно определялись показатели кривой «поток–объем» в режиме теста FVC Post и рассчитывались их изменения в процентах к должным значениям. ЗНАЧИМЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИМИ О ПОВЫШЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫЙ ТЕСТ С ТУМАНОМ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ, СЧИТАЛИСЬ ТЕ, ПРИ КОТОРЫХ СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ ПОТОКА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПРЕВЫШАЛО 10% ПО ОТНОШЕНИЮ К ДОЛЖНЫМ ЗНАЧЕНИЯМ, И ПРИ ЭТОМ ОТМЕЧАЛОСЬ СНИЖЕНИЕ ВСЕХ ТРЕХ ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.

Вагусная активность определялась по степени синусовой аритмии. Как известно, у молодых людей в процессе дыхания происходит циклическое изменение вагусной активности и ритм сердца так же циклически то замедляется, то ускоряется. Это явление и носит название синусовой аритмии. Использование специально разработанной методики анализа электрокардиограммы (Солопов В.Н., Догадкина С.Б., 1992) позволяет выявить степень выраженности синусовой аритмии и, тем самым, оценить активность блуждающего нерва.

Согласно этой методике степень выраженности синусовой аритмии оценивается по II стандартному отведению ЭКГ следующим образом: у обследуемого при спокойном дыхании записывается 15 комплексов PQRS_T, затем для каждого рассчитываются интервалы R–R и проводится статистическая обработка с определением среднего значения, среднеквадратичного отклонения и коэффициента вариации (КВ), величина которого и берется в качестве критерия выраженности синусовой аритмии.

Таким образом, обследование по вышеуказанной программе включало определение следующих параметров:

- 1) P₂₅, P₅₀, P₇₅ — поток выдыхаемого воздуха при объеме 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно (в % к должным значениям);
- 2) A_I, A_{II} — диаметр артериол первого и второго порядка (мкм);
- 3) ΔP₂₅, ΔP₅₀, ΔP₇₅ — изменение («+» — возрастание, «-» — снижение) потока выдыхаемого воздуха при объеме 25, 50 и 75%

ФЖЕЛ соответственно в ответ на бронхопровокационный тест (в % к должным значениям);

4) КВ — степень выраженности синусовой аритмии (в %).

Математическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ методами вариационной статистики и корреляционного анализа. В силу выявленной ненормальности распределения в обследуемой популяции использовались непараметрические методы обсчета: корреляционный анализ Спирмена и непарный критерий Уилкоксона (Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических методов в медико-биологических исследованиях. Л., 1973).

Глава 3. Природа и частота первичной гиперреактивности

По результатам бронхопровокационного тестирования все обследуемые были разделены на две группы (табл. 39). В первую группу (22 человека) вошли лица с высокой реактивностью дыхательных путей, отреагировавшие на ингаляцию тумана дистиллированной воды бронхоконстрикцией.

Таблица 39
Результаты проведенного обследования
($X \pm m$)

Группа	П ₂₅ , %	П ₅₀ , %	П ₇₅ , %	A _I	A _{II}	ΔП ₂₅ , %	ΔП ₅₀ , %	ΔП ₇₅ , %	КВ
1-ая (n=22)	92,9 ±4,36	101,2 ±5,34	113,3 ±8,48	30,6 ±0,72	21,6 ±0,79	-11,7**^w ±2,09	-17,2**^w ±2,37	-19,7**^w ±2,73	5,06**^w ±0,46
2-ая (n=42)	89,9 ±2,71	97,3 ±4,15	110,9 ±7,08	29,9 ±0,87	20,8 ±0,64	-0,98 ±1,35	-1,45 ±1,46	6,6 ±4,2	6,14 ±0,58

**^w — $p < 0,01$, *^w — $p < 0,05$ — достоверность различия по тесту Уилкоксона: 1-я группа в сравнении со 2-й.

Причем у 7 из 22 обследованных отмечались отчетливые клинические симптомы бронхоконстрикции: сухой надсадный кашель, свистящие хрипы, выявленные при аускультации. У одного обследуемого — подростка 15 лет в процессе проведения бронхопровокационного теста развился приступ экспираторного удушья. После ингаляции одной дозы беротека у него исчезли симптомы удушья и полностью восстановились показатели ФВД, динамика которых была следующей: исходно П₂₅ — 101%, П₅₀ — 109%, П₇₅ — 99%; после бронхопровокационного теста П₂₅ — 60%, П₅₀ — 54%, П₇₅ — 41%; через 20 мин после ингаляции беротека П₂₅ — 102%, П₅₀ — 108%, П₇₅ — 99%.

Во вторую группу (42 человека) вошли обследуемые, не отреагировавшие достоверно на ингаляцию тумана дистиллированной воды. Как видно из представленных данных, по исходным показателям ФВД и состоянию микроциркуляции эти группы существенно не различались.

ИНТЕРЕСНЫМ ОКАЗАЛСЯ ТОТ ФАКТ, ЧТО СТЕПЕНЬ СИНУСОВОЙ АРИТМИИ У ЛИЦ С ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ БЫЛА ДОСТОВЕРНО НИЖЕ ($P < 0,05$) ПО СРАВНЕНИЮ С ТЕМИ, КТО НЕ ОТРЕАГИРОВАЛ НА БРОНХОПРОВОКАЦИЮ.

Корреляционный анализ полученных данных в первой группе (табл. 40) выявил наличие прямой корреляции между показателями потока выдыхаемого воздуха на уровне средних и мелких бронхов с диаметром артериол первого и второго порядка.

Таблица 40

Результаты корреляционного анализа в группе подростков с высокой реактивностью бронхиального дерева

Показатели	П ₂₅	П ₅₀	П ₇₅	ΔП ₂₅	ΔП ₅₀	ΔП ₇₅
A _I	–	0,544 <0,01	0,454 <0,05	0,368 <0,05	0,534 <0,01	–
A _{II}	–	0,344 <0,05	–	–	0,344 <0,05	
KB	–	–	–	–	-0,356 <0,05	-0,359 ¹ <0,05 ²

¹ — величина коэффициента корреляции; ² — достоверность.

Прямая корреляционная связь выявлена также между состоянием микроциркуляторного русла (A_I, A_{II}) и выраженностью бронхоконстрикторного ответа крупных и средних бронхов на провокационный тест с ингаляцией тумана дистиллированной воды. В этой же группе обследованных выявлена прямая корреляционная связь между абсолютной величиной бронхоконстрикторного ответа средних и мелких бронхов и степенью синусовой аритмии, что свидетельствует о наличии вагусного влияния на результат реакции от неблагоприятных внешних воздействий.

Во второй группе обследованных, не отреагировавших достоверно на бронхопровокационный тест, корреляционной связи между состоянием микроциркуляции, показателями

вентиляции и реактивностью бронхиального дерева не выявлено. У них выявлена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,340$, $p<0,05$) между величиной потока выдыхаемого воздуха на уровне крупных бронхов (P_{25}) и степенью синусовой аритмии, что отражает естественную физиологическую связь между вагусной активностью и тонусом бронхиального дерева.

Таким образом, влияние вагусной активности совершенно различно проявляется у лиц с повышенной и нормальной реактивностью бронхиального дерева. В первом случае — это усугубление бронхоконстрикторного действия неблагоприятных внешних факторов, а во втором — регуляторное влияние на тонус крупных бронхов. Тот факт, что степень синусовой аритмии в первой группе достоверно ниже, чем во второй, объясняется, по-видимому, тем, что в патогенезе гиперреактивности дыхательных путей имеет значение не абсолютное, а относительное преобладание парасимпатической (вагусной) активности, вследствие снижения симпатического (адренергического) влияния. Поскольку состояние микроциркуляторного русла (особенно его артериолярного звена) в значительной мере определяется альфа-стимулирующим действием адреналина, становится понятной взаимосвязь адренергической активности с гиперреактивностью бронхиального дерева.

3. 1. Гиперреактивность и теория Сцентивани

Итак, у 1/3 обследуемых бронхопровокационный тест вызвал выраженный спазм бронхов, зарегистрированный компьютерным спироанализатором. Причем у некоторых обследованных симптомы спазма проявлялись сухим надсадным кашлем, свистящими хрипами в легких при их прослушивании и даже незначительным удушьем.

СЛЕДУЕТ ОСОБО ПОДЧЕРКНУТЬ, ЧТО КЛИНИЧЕСКИ ЭТИ СУБЪЕКТЫ СЧИТАЛИСЬ АБСОЛЮТНО ЗДОРОВЫМИ, НЕ

СТРАДАЛИ НИКАКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НИКОГДА НЕ ПРЕДЪЯВЛЯЛИ НА НИХ ЖАЛОБ!

У 2/3 обследованных воздействие тумана на легкие прошло бессимптомно и не вызвало достоверного изменения проходимости бронхов. Это видно из табл. 39, а также из представленной диаграммы (рис. 14). Как уже подчеркивалось, корреляционный анализ показал, что существует четкая связь между степенью гиперреактивности бронхиального дерева и выраженностью синусовой аритмии, а значит, и активностью блуждающего нерва (вагусной активностью). Но, как оказалось, главное в полученных результатах заключается в том, что **СТЕПЕНЬ СИНУСОВОЙ АРИТМИИ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА БЫЛА ДОСТОВЕРНО НИЖЕ (!), ЧЕМ У ТЕХ, КТО ВООБЩЕ НИКАК НЕ ОТРЕАГИРОВАЛ НА БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫЙ ТЕСТ С АЭРОЗОЛЕМ ТУМАНА ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ.**

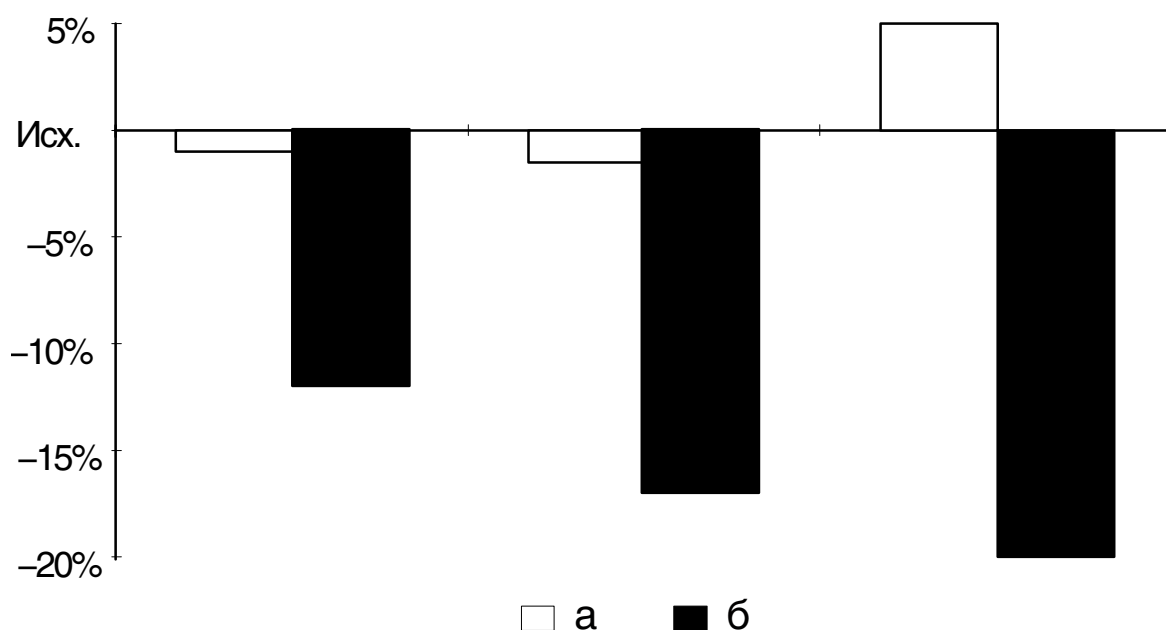


Рис. 14. Результаты бронхопровокационного теста у здоровых лиц: а — субъекты с нормальной реактивностью; б — субъекты с повышенной реактивностью: падение проходимости бронхов на уровне крупных (П25), средних (П50) и мелких (П75) ветвей соответственно от исходного уровня (100%)

А ЭТО ЗНАЧИТ, ЧТО ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ НЕ АБСОЛЮТНОЕ, А ОТНОСИТЕЛЬНОЕ ПРЕОБЛАДАНИЕ ВАГУС-

НОЙ АКТИВНОСТИ, ЧТО МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ ТОЛЬКО ПРИ ПОНИЖЕНИИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И, В ЧАСТНОСТИ, ФУНКЦИИ БЕТА-2-РЕЦЕПТОРОВ.

Сцентивани оказался прав в том, что снижение активности бета-2-рецепторов имеет какое-то отношение к астме (Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 1968, 42 (4): 203–232). Конечно он заблуждался, считая это причиной болезни, ибо это только фактор, определяющий наличие наследственной предрасположенности к гиперреактивности бронхиального дерева, которая может привести к астме, а может — и нет. Но, тем не менее, надо отдать должное его научной интуиции. Заканчивая обсуждение этого вопроса, следует еще раз подчеркнуть, что первичную (наследственную) гиперреактивность бронхов у здоровых не следует смешивать со вторичной (приобретенной), проявляющейся на фоне прогрессирования хронического аллергического воспаления у больных астмой.

Итак, повышенная реактивность дыхательных путей, являющаяся неблагоприятным наследственным фактором, встречается у трети здоровых субъектов и может быть выявлена с помощью этого теста. Имеют ли полученные данные практическое значение?

Во-первых, использование провокационного теста с туманом дистиллированной воды у здоровых позволяет выявлять лиц с повышенной реактивностью дыхательных путей, составляющих группу риска по бронхиальной астме.

И во-вторых, наличие взаимосвязи бронхоконстрикторного ответа с состоянием микроциркуляторного русла определяет необходимость разработки профилактических мер в этой группе в периоды эпидемий респираторных инфекций.

Это связано с тем, что острое воспаление и отек слизистой вследствие расширения микрососудов и экссудации из их просвета в сочетании с неадекватным ответом дыхательных путей на внешние воздействия могут стать основой для фор-

мирования бронхиальной обструкции, связанной с первой «волной» воспаления, и для дальнейшего развития и прогрессирования заболевания.

3. 2. Какова же потенциальная частота астмы?

Исследования, описанные в этой книге, начались как бы с конца трагедии под названием «астма», а именно — с патофизиологических процессов, приводящих к смерти больных. Поэтому заинтересованным читателям при желании будет не так уж и трудно воспроизвести картину в обратном направлении — от, казалось бы, спокойного дебюта до трагического финала.

Более интересным кажется другой вопрос: «А какова теоретически максимальная частота заболеваемости астмой среди общей популяции населения?» Этот вопрос является далеко не праздным: в начале XX века заболеваемость, по данным разных авторов, не превышала 0,1–1% от общей численности населения.

В настоящее время ситуация коренным образом изменилась: уровень заболеваемости оценивается цифрой не ниже 10%, а, по данным Министерства здравоохранения России, заболеваемость среди детей уже в 1998 г. составляет 15%. Несомненно, к такому плачевному результату привело отсутствие развитой системы пульмонологической помощи и программ раннего выявления заболеваемости.

Как известно, в основе болезни, именуемой «бронхиальная астма», лежат два дефекта: аллергия, запуская процесс воспаления в бронхиальном дереве, и первичная гиперреактивность дыхательных путей.

Самое любопытное заключается в том, что частота встречаемости обоих дефектов у здоровых лиц совершенно одинакова: в среднем она составляет 30% от общей численности населения. Для иллюстрации приведу данные пятнадцатилетней давности (Pauwels R., Snashall P.D. A practical approach to Asthma. CBA Publishing Services. Printed by Adlard & Son Ltd.,

Dorking, 1986) (табл. 41). Данные о частоте встречаемости первичной гиперреактивности бронхиального дерева и по нашим исследованиям, и по исследованиям других авторов составляют примерно такую же величину. А это означает, что потенциальный уровень заболеваемости может достигнуть (или даже превысить) цифру в 30%!

Таблица 41

**Частота положительных кожных тестов на аллергены
у здоровых субъектов**

Аллергены	Частота положительных кожных тестов, %
Пыльца трав	34
Пыльца деревьев	8
Шерсть кошки	34
Шерсть собаки	20
Шерсть лошади	12
Клещ домашней пыли	30–32

В 1994 г. в одном из интервью я привел данные о перспективной заболеваемости астмой, полученные путем математической интерполяции. Согласно этим подсчетам, в XXI веке уровень заболеваемости достигнет 20% отметки.

Сегодняшние 15% заболеваемости астмой среди всей детской популяции, признанные Министерством здравоохранения, — лучшее доказательство правоты проведенных подсчетов. Интервью, которое было напечатано в газете «Комсомольская правда», называлось «Астматический Чернобыль». Равнодушие официальной медицины приведет страну к еще большему росту заболеваемости, сравнимому лишь с эпидемиями.

Но, к сожалению, плоды его придется пожинать больным людям, а не чиновникам здравоохранения. А вот как же государственная медицина готовится к грядущей эпидемии астмы, обсуждается в следующей части книги.

ЧАСТЬ V. АНАЛИЗ «ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ...» И «СТАНДАРТОВ» ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ

Как иностранное поставить в параллель с национальным? Странно, что-то. Ну как перевести «консенсус», например? «Ужель согласие»? – пробормотал мне кто-то.

Глава 1. «Консенсус»: что было до него и что изменилось после него?

Как уже поняли читатели из предыдущих глав книги, основной синдром астмы — прогрессирующая бронхиальная обструкция, обусловленная рецидивирующим воспалением в дыхательных путях. И как было показано выше, эволюция болезни прямым образом зависит от процессов, происходящих в бронхиальном дереве. Она определяет благоприятные и неблагоприятные периоды в жизни астматика, вероятность угрожающих жизни осложнений: тяжелых или даже фатальных приступов удушья и внезапной смерти.

Именно поэтому каждому больному необходима индивидуальная программа длительного лечения, основой которой является восстановление и поддержание нормальной бронхиальной проходимости. Однако долгие годы, до согласования общепринятого положения о ведущей роли воспаления при астме, ее лечение часто ограничивалось лишь использованием бронхорасширяющих препаратов, снимающих спазм гладкой мускулатуры. Как уже совершенно ясно, они не всегда оказывались эффективными. В подобных случаях в дело вступала теория блокады бета-2-рецепторов. И для того чтобы «разблокировать» рецепторы, назначались стероидные гормональные препараты, которые вообще-то ничего не

разблокировали, а просто снимали воспаление в бронхиальном дереве и затем отменялись. Ну а при очередном обострении и неэффективности бронхорасширяющих средств все повторялось сначала до тех пор, пока не наступал момент невозможности отмены гормональных препаратов, после чего астма объявлялась «гормонозависимой» (или «стероидозависимой»), а больной — инвалидом. Вообще, период «царствования» теории бета-блокады — один из самых непродуктивных для науки и несчастливый для больных. Противовоспалительные гормональные препараты (даже в виде ингаляций) часто не назначались, а числились «в резерве» в тех ситуациях, когда с их помощью можно было бы добиться максимального эффекта, а затем отменить и больше к ним не возвращаться. «Пожар» воспаления начинали тушить тогда, когда бронхиальное дерево уже всю «попыхало», как это образно изображено на иллюстрации обложки первой книги астма-серии «Астма. Как вернуть здоровье». Для одной из своих предыдущих книг — «Астма. Врач и больной» я выбрал эпиграф: «Больной астмой «сгорает» незаметно, как свеча». К сожалению, это соответствует действительности: исподволь прогрессирующий воспалительный процесс, как тлеющие угли пожара, в конечном итоге заканчивается трагедией. И, несмотря ни на какие теории, лишь своевременное назначение лекарств, ликвидирующих не только «пожар» воспаления, но и его последствия, дает астматику шанс на жизнь без удушья.

Вообще говоря, оригинальных, но не подтвержденных практикой теорий в истории астмологии было предостаточно: от нервно-психической, рекомендующей лечить больного седативными препаратами и нейролептиками, до теории кальциевого дисбаланса, при котором пытались использовать антагонисты кальция и кальцийрегулирующие гормоны (Чучалин А.Г., Баранова И.А. Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных бронхиальной астмой и его коррекция кальцитонином. В 2-х томном сборнике «Бронхиальная астма». Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997, с. 68–81). Очень много усилий было потрачено на

«изобретение» различного рода рецепторных теорий. И «дефекты» каких только рецепторов не объявляли причиной болезни: альфа- и бета-адренорецепторов, стероидных рецепторов, неких мифических эуфиллиновых и еще многих других. При этом предлагались и «новаторские» подходы, например лечение альфа-адреноблокаторами. К счастью, большинство этих «новаторов» вплотную лечением больных не занимались. Да и декларировали теоретики одно, а назначали все тот же преднизолон и эуфиллин, и поэтому больших человеческих потерь (кроме потерь бумаги вследствие роста количества защищенных диссертаций) не наблюдалось.

Но времена меняются, и вот наконец все согласилось с тем, что астма — это заболевание, связанное с хроническим воспалительным процессом в бронхиальном дереве. Как уже говорилось, это положение еще в прошлом веке выдвинули известные ученые — Куршман (H. Curschmann) и Лейден (E. Leyden). И документ под названием «Международный доклад о соглашении в диагностике и лечении астмы» (International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, 1992) ничего нового в этом смысле не открыл.

На его основе Американский Национальный институт Сердца, Легких и Крови и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) составили рекомендательный доклад «Глобальная стратегия (инициатива) по лечению и профилактике астмы», который был принят как руководство к действию во многих странах. Спустя несколько лет он был переведен и опубликован в нескольких российских медицинских журналах и также объявлен руководством к действию («Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Лечение и профилактика бронхиальной астмы». — Русский медицинский журнал. Спец. вып. Т. 3, 1996, № 10, май).

В дальнейших ссылках будем именовать его просто доклад «Глобальная стратегия...». На основе этого доклада были со-

ставлены «национальные» (то есть российские) программы по борьбе с астмой.

Ну а в России после опубликования переведенного доклада «Глобальная стратегия...» слово «консенсус» стало звучать не только среди политиков, но и среди ученых и врачей–пульмонологов. Используя эти материалы, МЗ РФ своим приказом утвердило «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения хронических неспецифических заболеваний легких» (в части, касающейся астмы, просто переписанные из «Глобальной стратегии...». — *авт.*). К мудреным терминам «консенсус», «глобальная стратегия (инициатива)» или сокращенно «GINA», добавились «стандарты», «протоколы», «формуляры» и пр.

Но к сожалению, многие из тех, кто рассуждает о «консенсусе», самого доклада не только не читали, но и в глаза не видели. И, тем не менее, все твердят о «консенсусе», воспалении, ингаляционных стероидах и революции в диагностике и лечении астмы. Даже средства массовой информации не обошли этот вопрос стороной и эпизодически публикуют малопонятные материалы о «достижениях» в этой области медицины.

Естественно возникает вопрос: изменилось ли что–то после появления доклада о «консенсусе», а говоря проще, — соглашения и введении пресловутых «стандартов»? С первого взгляда — ничего! Рекомендуемые сегодня в списке основных (базисных) препаратов противовоспалительные гормональные средства в различных вариантах использовались свыше 40 лет до появления этого документа. Правда, теоретические обоснования практического применения гормонов были самыми разными. Ну а теперь все те, кто раньше отстаивал положение о «бета–блокаде» и боролся с ней с помощью гормонов, вынуждены согласиться с теми, кто с помощью тех же гормонов боролся с воспалением. И это видно из состава рабочей группы по докладу «Глобальная стратегия...»: в нем фигурируют и бывшие теоретики «бета–блокады», в том числе и отечественного масштаба.

Тут же появилась другая крайность — тотальное увлечение одними только гормональными препаратами. В некоторых научных (!) публикациях авторы совершенно серьезно проводят сравнение результатов отдельного или совместного лечения бронхорасширяющими и гормональными препаратами. Вот один из примеров подобной публикации: Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153: 1481–1488.

По-видимому, некоторые ученые просто не совсем представляют различия между этими лекарственными средствами. Тем не менее, в большинстве случаев предпочтение почти всегда отдается стероидам, и это естественно, поскольку воздействие на ведущий патологический процесс — воспаление — более эффективно устраняет и проявления астмы, одним из которых является спазм. Конечный же вывод большинства подобных исследований прост, как известная фраза вождя: гормоны, гормоны и гормоны! Подобная крайность привела к тому, что за последние 5–7 лет (с момента «рождения» консенсуса) рекомендуемая суточная доза ингаляционных гормональных препаратов для больного со среднетяжелым течением астмы возросла более чем в 2 раза! И все видят, что гормональные препараты с течением времени становятся неэффективными, не могут остановить прогрессирование астмы, а затем вызывают серьезные осложнения. Но никто не задумывается, а почему это происходит? Зато в различных брошюрах для больных встречаются призывы при ухудшении самочувствия самостоятельно принимать гормональные препараты в таблетированной форме. Естественно, что дающий подобные рекомендации автор за возможные последствия ответственности не несет.

Известно, что все новое — это хорошо забытое старое. Возможно, авторы соглашения о воспалительной природе астмы (или, как его гордо именуют, «консенсуса») просто забыли основателей астмологии — Куршмана и Лейдена. А если бы не забыли, то обратили бы внимание и еще на одну

деталь в их исследованиях — указание на скопление в дыхательных путях слизи — обтурацию мелких бронхов и бронхиол слизистыми пробками, названными впоследствии «спиралями Куршмана» (вспомните, что рассказывалось в первой части книги о хронической обструкции мелких бронхиальных ветвей!). Все это, по-видимому, и является причиной того, что очередная ревизия теоретических основ патофизиологии астмы в виде «International Consensus Report...» не повлияла сколь-либо радикально на решение проблемы астмы: продолжает расти и заболеваемость, и смертность от нее. Как уже говорилось, распространенность астмы на сегодня оценивается разными специалистами цифрой 5–10% и выше от общей численности населения. Если заболеваемость в ближайшие десятилетия будет расти прежними темпами, то, по приведенным выше подсчетам, в XXI веке удушье от астмы — участь каждого пятого жителя развитых стран!

В заключение хотелось бы заметить, что, по существу, пресловутые российские «стандарты» по лечению вышли из так называемых стандартов BTS — стандартов Британского торакального общества.

РОССИЯ ВЗЯЛА НА ВООРУЖЕНИЕ СТАНДАРТЫ ПО ЛЕЧЕНИЮ АСТМЫ У СТРАНЫ, В КОТОРОЙ ПРОБЛЕМА ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СТОИТ НАИБОЛЕЕ ОСТРО И ПОКА БЕСПЕРСПЕКТИВНО!

Глава 2. «Стандарты», проблема ранней диагностики и объективности

Первая проблема, рожденная сегодняшней «ревизией основ», заключается еще и в том, что многие из тех, кто дает рекомендации по лечению астмы (все ссылки относятся к докладу «Глобальная стратегия...», который использовался для составления пресловутых «стандартов». — *авт.*), не используют объективных критериев ранней диагностики болезни. Анализ нескольких тысяч амбулаторных карт и историй болезни показал, что половине больных за 5–10–летний период болезни ни разу (!) не проводилась компьютерная спирометрия, не говоря о многих других лабораторных исследованиях. А если и проводилась, то далеко не регулярно. Но зато в качестве метода раннего выявления и контроля болезни в сегодняшних «стандартах», «рожденных» из консенсуса фигурирует пикфлоуметрия! Что же это за приборы и какова информативность этого метода «диагностики»?

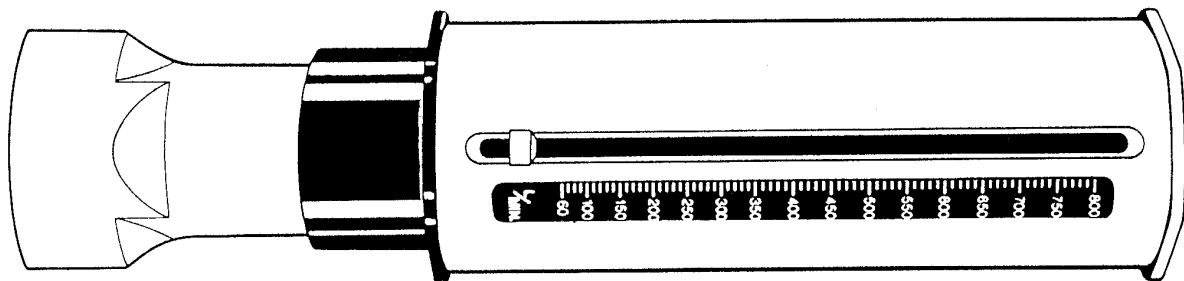


Рис. 15. Одна из моделей пикфлоуметра

Пикфлоуметры по своей конструкции — очень примитивные устройства (рис. 15), поэтому они довольно дешевы — 10–20 US \$. Независимо от конкретной модели и фирмы, ее производящей, принцип их действия одинаков. Он заключается в продвижении механического датчика по градуированной шкале под воздействием максимально мощно выдыхаемого изо рта воздушного потока. Называется этот показатель пиковой скоростью выдоха — ПСВ (согласно международным обо-

значениям, PEF) и выражается в л/мин. Но при этом время выдоха не измеряется! Поэтому, откуда появляются временные показатели, неизвестно.

По этой причине результаты измерений пикфлоуметрами довольно приблизительно и отражают, по сути, функциональные возможности по преодолению воздушного сопротивления верхних отделов дыхательных путей (трахея и крупные бронхи).

То есть по своей информационной ценности показатель ПСВ близок к аналогичному спирографическому показателю ОФВ₁ (кстати, являющемуся более объективным и точным). Но существенные изменения ОФВ₁ наблюдаются только через несколько лет от начала болезни. Обратимся к данным из предыдущих глав и построим небольшую таблицу. Из табл. 42 можно увидеть, что в первые годы болезни ОФВ₁, как правило, изменяется весьма незначительно.

Таблица 42

Изменение функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у астматиков в зависимости от длительности болезни

Средняя величина ОФВ ₁ в % от нормы	Длительность болезни, лет	Обратимость нарушений, %
96	3–5	100
70	6–9	82
52	10–15	67
34	16 и более	55

И диагностировать имеющиеся нарушения проходимости бронхов можно только по изменению скоростных показателей кривой «поток–объем» с помощью компьютерного спироанализатора.

Можно сравнить чувствительность показателя ПСВ с другими, например с МОС_{25–75}, равно как и с показателями кривой «поток–объем». Для того, чтобы убедиться в низкой пригодности показателя ПСВ для ранней диагностики астмы, достаточно посмотреть на диаграмму, построенную на основе данных исследования III части книги и измерений ПСВ у больных (рис. 16). Из представленной диаграммы видно, что

когда в процессе формирования астмы снижается $МОС_{25-75}$ (равно как и другие скоростные показатели (если их измерить), ПСВ демонстрирует полное «благополучие».

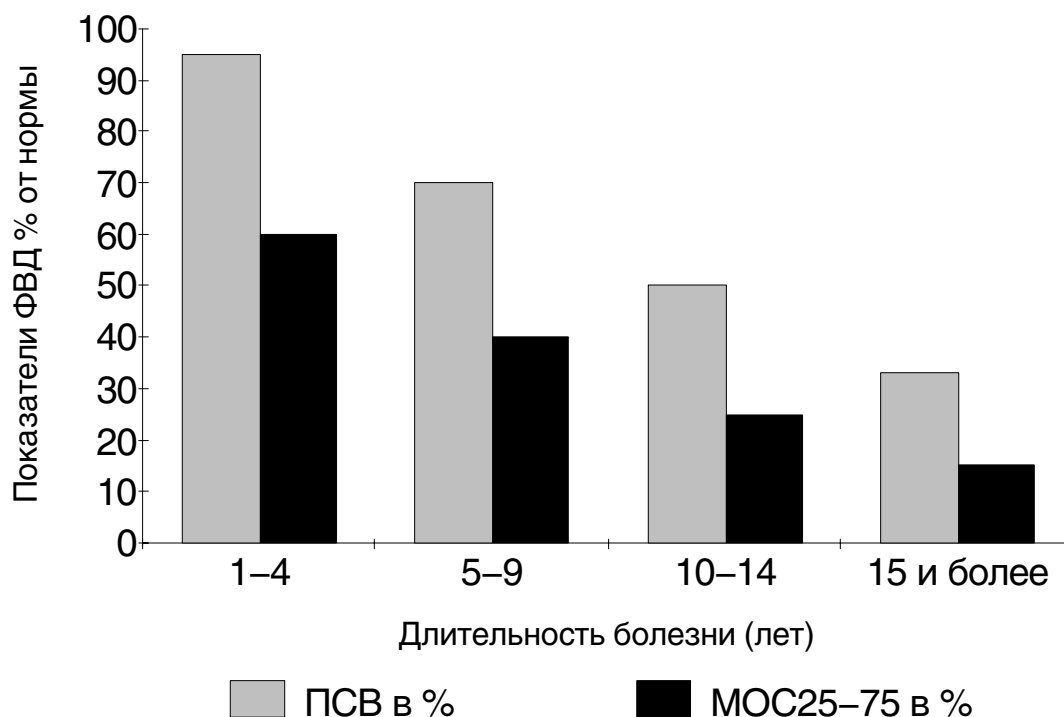


Рис. 16. Чувствительность показателя ПСВ и $МОС_{25-75}$

ТАКИМ ОБРАЗОМ, НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ВЫЯВИТЬ КАКИЕ-ЛИБО ОТКЛОНЕНИЯ В ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ ПИКФЛОУМЕТРА НЕВОЗМОЖНО! И это следует еще раз подчеркнуть, несмотря ни на какие «стандарты».

Тем не менее, в последние годы не только в «стандартах», но и брошюрах для больных, и руководствах для врачей это объявляется «принципиальным нововведением», причем даже культивируется миф о возможности ранней диагностики астмы с помощью пикфлоуметрии. По-видимому, авторы подобных идей под понятием «ранняя диагностика» подразумевают констатацию факта — наличие тяжелой болезни с нарушениями функции дыхания.

И практика показывает, что, несмотря на доступность пикфлоуметров на Западе и опыт их использования в течение нескольких десятков лет, раннее выявление болезни и ее

объективный контроль остаются проблемой. Поэтому некоторые зарубежные фирмы начали выпуск индивидуальных спироанализаторов для самостоятельного исследования и контроля функции дыхания. Подобные портативные устройства (размером с обычный пикфлоуметр) сохраняют результаты в памяти и позволяют создать архив базы данных в персональном компьютере для врача. И в отличие от примитивного пикфлоуметра, они позволяют определить около десятка функциональных параметров! В ряду производителей подобных устройств можно назвать итальянскую фирму «Cosmed», английскую «Vitalograph» и др. К сожалению, цена на подобные приборы пока высока.

Как уже не раз повторялось, все проявления астмы — кашель, одышка, приступы затрудненного дыхания или удушья — связаны с нарушением проходимости бронхов. Поэтому, независимо от формы болезни или вызвавшей ее причины, главное, что нужно сделать для определения тяжести заболевания, — оценить состояние функции внешнего дыхания и в первую очередь определить показатели, отражающие состояние проходимости бронхов.

Вместо этого «стандарты» и «Глобальная стратегия...» предлагают другие критерии тяжести астмы: тяжелая астма — постоянные симптомы (болезни. — *авт.*), средней тяжести астма — ежедневные симптомы (болезни. — *авт.*). В чем различие — врач должен догадаться сам! Или, например, еще один «критерий»: тяжелая астма — частые ночные симптомы, а средней тяжести астма — ночные симптомы возникают более (!) 1 раза в неделю, например, с понедельника по пятницу, но в течение всей ночи. А если в субботу астма «отдыхала», то она уже не тяжелая? Есть в этом докладе и некоторые нелепости (с. 634): оказывается, при астме могут иметь место и «короткие обострения заболевания (от нескольких часов...)» (!?). И это при том, что астма признается «хроническим воспалительным заболеванием» (с. 626). По-видимому, составители «стандартов» так же, как и авторы доклада «Глобальная стратегия...», не совсем ясно себе представляют, что даже

острый воспалительный процесс не может разрешиться за несколько часов (не говоря, тем более, об обострении хронического воспаления), ведь даже обычная царапина заживает несколько дней.

По-видимому, это результат «скороспелости» и доклада «Глобальная стратегия...», и «стандартов», поспешно объявленных «руководствами к действию». ИХ АВТОРАМ ПРИДЕТСЯ ЕЩЕ МНОГО ПОТРУДИТЬСЯ, ЧТОБЫ ОДНОЗНАЧНО ОПРЕДЕЛИТЬ ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ. Попытки к этому есть — рекомендуется в ряде случаев ориентироваться на результаты спирометрии, в частности на величину $ОФВ_1$.

Но опять же и в докладе «Глобальная стратегия...» (с. 634), и основанных на нем «стандартах» (текст их, кстати, приведен в 6-й главе этой части книги), все представляется довольно просто: $ОФВ_1$ меньше 60% от нормы и его колебания в течение суток превышают 30% — тяжелая астма, $ОФВ_1 = 60-80%$ от нормы и его колебания выше 30% — средней тяжести астма. Но ведь возможна и такая ситуация (кстати, об этом говорилось выше): в случае «тяжелой» астмы показатель $ОФВ_1$ после ингаляции бронхорасширяющего аэрозоля полностью восстанавливается до 90–100%, а в случае «средней тяжести» астмы остается прежним и не превышает 61%! Так где же астма тяжелее: в случае обратимой или необратимой обструкции? Естественно, и «Глобальная стратегия...», и «стандарты (протоколы)» об этом умалчивают.

Как показано в предыдущих частях и главах книги, абсолютные количественные значения спирометрических показателей не всегда отражают тяжесть бронхиальной обструкции: при $ОФВ_1$ меньше 60% от нормы (в «стандартах» — это критерий тяжелой астмы) нарушения бронхиальной проходимости в одном случае могут быть полностью обратимы ингаляцией бронхорасширяющего аэрозоля, а в другом — нет. Ну а в чем заключается различие, станет понятно любому, кто по предложенной выше формуле рассчитает обратимость бронхиальной обструкции (ОБО).

Нет смысла анализировать дальше несуразности этих документов в определении критериев тяжести болезни, а лучше подвести итог: «ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ...», «СТАНДАРТЫ (ПРОТОКОЛЫ)» ПО ЛЕЧЕНИЮ АСТМЫ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ НЕ МОГУТ ОДНОЗНАЧНО ОПРЕДЕЛИТЬ ОБЪЕКТИВНЫЕ (ТО ЕСТЬ НЕ ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ТРАКТОВКИ ВРАЧА) КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ.

Но и после выхода в свет докладов, «стандартов», всех рекламируемых «национальных» программ по лечению астмы и прочих документов ничего в реальной жизни не изменилось: многим астматикам вообще никогда не проводится исследование функции внешнего дыхания с объективной оценкой тяжести болезни.

Несмотря на то, что компьютерная спирометрия с фармакологическими тестами стала более доступной для здравоохранения, она требует специально обученного персонала, и ее проведение занимает достаточно много времени. Поэтому врачам в вышеупомянутом докладе и «стандартах» предлагают другой выход: проводить больным контроль обычными пикфлоуметрами, об информативности измерений которых можно образно сказать: «еще жив или уже нет».

Ну а если слепо следовать этим рекомендациям — не оценивая степень имеющихся нарушений ФВД (и в первую очередь показателей кривой «поток–объем») с помощью компьютерной спирометрии, назначать лечение только на основании пикфлоуметрии, то кажущееся благополучие получаемых результатов измерения ПСВ (по причине низкой чувствительности этого показателя) может маскировать прогрессирование воспалительного процесса и бронхиальной обструкции со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Глава 3. «Стандарты» и «контроль астмы»

Самый уязвимый вопрос пресловутых «стандартов» — лечение астмы и ее контроль. Декларируя с первых же страниц в категорической форме, что пресловутый документ разработан «в целях повышения эффективности диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких посредством систематизации современных подходов к тактике ведения больных и унификации оптимальных режимов лечебно-диагностического процесса», целью которого является достижение «полного контроля астмы», этот документ содержит разделы, посвященные лечению тяжелых приступов удушья и астматического статуса. Как можно прокомментировать это положение? Только следующим образом: НЕ ОЧЕНЬ-ТО ЗАМЕЧАТЕЛЬНЫ ЭТИ «СТАНДАРТЫ» ПО ЛЕЧЕНИЮ, ЕСЛИ ОНИ ПОДРАЗУМЕВАЮТ, ЧТО БОЛЬНОЙ БУДЕТ ИНОГДА ПОПАДАТЬ В РЕАНИМАЦИЮ! Скорее это больше напоминает «инструкцию по аварийному спасению больного от смерти», а не качественные «стандарты» по его лечению.

Далее «стандарты», как уже говорилось, декларируют основной целью достижение «полного контроля астмы», но предлагаемые меры напоминают скорее опыты по разработке оптимальной программы лечения. Ну а почему это может считаться лишь опытами? Можно объяснить это на примере все того же доклада «Глобальная стратегия...». Что он предлагает для того, чтобы «жизнь с бронхиальной астмой» могла... «быть вполне нормальной» (с. 624)? Итак, возьмем, например, «средней степени тяжести» астму: «Больным со средней тяжестью течения астмы требуется ежедневный прием профилактических противовоспалительных препаратов... Доза ингаляционных кортикостероидов должна составлять 800–2000 мкг (до 2 мг! — *авт.*) беклометазона...» (с. 648). А теперь представим себе, что при астме средней тяжести у больного в бронхах скапливается слизь, закупоривая их просвет. То есть вариант обструкции — обтурационный. В такой

ситуации весь ингалируемый препарат будет... откашливаться с мокротой! Но это еще не все. Как говорилось выше, слизь, образующая «ленту» мукоцилиарного «эскалатора», поднимаясь из бронхов, незаметно проглатывается. ПОЭТОМУ ЧАСТЬ ИНГАЛИРУЕМОГО ПРЕПАРАТА МОЖЕТ ЗАГЛАТЫВАТЬСЯ БОЛЬНЫМ И ОКАЗЫВАТЬ СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ТАКОЕ ЖЕ КАК И ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Но системное действие беклометазона при попадании внутрь выше чем у преднизолона в 6 раз! (Morris H.G. An update on treatment of asthma with inhaled steroids. N. Engl. Reg. Allergy Proc., 1987; 8: 85–94). Поэтому даже если 50% (то есть 1 мг) беклометазона попадает внутрь, он вызывает такое же побочное действие, как 6 мг преднизолона (эквивалентное более чем одной таблетке этого препарата). Следует это особо подчеркнуть в связи с тем, что в ряде брошюр для больных говорится об абсолютной безвредности данных препаратов. Действительно это так, но только если доза не превышает 600–800 мкг. А поскольку в последние годы рекомендуемые дозы ингаляционных гормональных средств непрерывно растут, отмечается и увеличение количества побочных эффектов. Приведем цитату из того же доклада: «...при превышении дневной (суточной) дозы в 1 мг могут наблюдаться ИСТОНЧЕНИЕ КОЖИ, СКЛОННОСТЬ К ОБРАЗОВАНИЮ СИНЯКОВ И УГНЕТЕНИЕ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ» (с. 635).

Вынужденное увеличение дозы ингаляционных стероидов связано именно с тем, что те, кто занимается лечением, не пытаются предварительно очистить дыхательные пути от скопившейся слизи. Те, кто лечением не занимается, используют практический опыт первых и автоматически (!), не проверив, переносят на научную основу.

Но решить подобную задачу можно только с помощью отхаркивающих средств. Ну а в «Глобальной стратегии...» они не рекомендуются и не перечисляются, ибо весь сегодняшний «консенсус» — это бронхорасширяющие, противовоспалительные гормональные и противоаллергические

препараты. По-видимому, нашим ученым чужда такая грубая материя, как исследование процессов бронхиального очищения от мокроты. А пока они занимаются «научными исследованиями» всякого рода рецепторов и аллергенов, больные погибают от тотальной обтурации бронхиального дерева слизью.

Реального контроля астмы можно достигнуть, если опираться на законы ее прогрессирования. В предыдущих главах показано, что астма как самостоятельная болезнь прогрессирует по законам, определенным природой, — законам прогрессирования хронического воспаления, а причина, ее вызвавшая, не определяет затем ни характера, ни течения заболевания, хотя и может проявляться некоторыми индивидуальными особенностями. Достаточно еще раз посмотреть на диаграмму (см. рис. 12), отражающую снижение показателей ФВД и изменение бронхиального ответа на фармакологические препараты в зависимости от длительности заболевания, чтобы убедиться в этом.

То есть на каждом этапе эволюции болезни ситуация меняется не только количественно, но и качественно. Но, основываясь на «стандартах», это невозможно учесть, поскольку для этого необходимо не только знание законов эволюции болезни, но и умение в каждом конкретном случае просчитать все возможные варианты развития событий.

Конечно, приведенные на диаграмме усредненные статистические данные не относятся к каждому конкретному субъекту: у одних болезнь прогрессирует быстро, у других — очень медленно.

Это зависит и от индивидуальных особенностей больного, и от проводимого лечения, и даже от климатических и экологических особенностей местности, в которой проживает астматик. Но тем не менее, подчиняясь общебиологическим законам, астма так же закономерно проходит определенные этапы эволюции и в конечном итоге приводит к необратимому нарушению проходимости бронхов. А когда эти нарушения становятся несовместимыми с жизнью, больной погибает.

Ну а если к тому же лечение медленно «тянется» вслед за процессом ухудшения астмы, исход predetermined заранее, ибо врачи не смогут угнаться за прогрессирующей с недоступной для них скоростью болезнью. Это можно проиллюстрировать на примере того же доклада «Глобальная стратегия...». В нем излагается так называемый ступенчатый подход к лечению. «Цель лечения — контроль астмы» (с. 644).

Больные «с легким персистирующим течением астмы...» лечатся следующим образом: «Первичная терапия включает прием противовоспалительных препаратов» и ее «... можно начинать с ингаляционных кортикостероидов, кромогликата натрия или недокромила натрия... При необходимости **ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ** можно использовать ингаляционные бета-2-агонисты...» (с. 643).

Больные «со средней тяжестью течения астмы» должны получать ежедневно ингаляционные кортикостероиды. «Доза ингаляционных кортикостероидов должна составлять 800–2000 мкг беклометазона дипропионата...». «Бронходилататоры... также могут быть назначены...», но дополнительно (с. 648). Итак, при астме легкого течения и средней тяжести для постоянного приема рекомендуются **ТОЛЬКО** ингаляционные стероиды. А бронхорасширяющие аэрозоли не используются регулярно.

И, естественно, наступает момент, когда астму «полностью контролировать... не удастся». В этом случае речь уже идет о больных с ... «тяжелой бронхиальной астмой». И целью лечения становится уже не «контроль астмы», а «достижение лучших возможных результатов» (?) (с. 648). Ну а что подразумевать под этим, каждый врач должен решить сам.

Можно привести конкретный пример 16-летней больной девочки, предыдущее лечение которой полностью соответствовало подобному подходу. В самом начале болезни ей назначили интал. И в течение 2 лет эпизодические затруднения дыхания снимались бронхорасширяющими аэрозолями. Через 2 года затруднения дыхания стали более тяжелыми и частыми. Ей рекомендовали ингаляционные стероиды. И уже

через год говорить можно было только о «лучших возможных результатах». А заключались они в том, что она была еще жива, но не могла свободно дышать, принимая уже таблетированные стероиды. Вот пример быстро прогрессирующей болезни и действий врачей, следующих «стандартам» и докладу «Глобальная стратегия...», которые, однако, не могут за этой болезнью угнаться. К сожалению, ни «Глобальная стратегия...», ни «стандарты», ни «национальные» программы иного подхода к решению этой проблемы не видят.

К тому же во всех попытках государства решить проблему астмы просматривается явный экономический тупик.

Глава 4. «Национальные» программы по борьбе с астмой — экономический тупик

Отдельный вопрос, который стоит рассмотреть в рамках «стандартов» и принятых национальных программ, заключается в экономической невозможности их реализации на бесплатной основе. Хотя справедливости ради следует сказать, что это, за редким исключением, можно отнести к большинству слаборазвитых государств.

В России это определяется в первую очередь высокой стоимостью лекарственных препаратов. Например, оптовая цена одной аэрозольной упаковки самого дешевого противовоспалительного препарата, содержащей 200 ингаляционных доз (по 50 микрограмм) беклометазона, составляет не менее 3–4 US \$, а розничная (в аптеке) — в 1,5–2 раза дороже. Исходя из современных «стандартов» к назначению подобных аэрозолей — до 1000 мкг и более в сутки, нетрудно подсчитать, что даже при меньшей суточной дозе (например, 600–800 мкг) одного баллончика для больного будет хватать в среднем на 10–15 дней. Соответственно в год для одного астматика требуется более 100 US \$ только на один этот лекарственный препарат. С учетом обязательного использования бронхорасширяющих аэрозолей (приблизительно по такой же цене) эта сумма удваивается. Таким образом, при уровне заболеваемости, доходящем на сегодняшний день до 5–10% от общей численности населения, государству для ежегодного бесплатного лекарственного обеспечения 5–10-миллионной армии астматиков требуется ежегодно выделять более 1–2 миллиардов долларов!

Поэтому в сегодняшней экономической ситуации декларируемая системой здравоохранения льгота о бесплатном лекарственном обеспечении не более чем миф типа незабвенной «продовольственной программы». И если все отпускаемые на бесплатное лекарственное обеспечение средства равномерно распределить по России, каждому больному достанется не более одного баллончика бронхорасширяю-

щего аэрозоля в год. Этого не хватит даже для того, чтобы страдающий астмой человек сохранял минимальную физическую активность и трудоспособность.

Есть и другой аспект проблемы: В НАШЕ ВРЕМЯ ЕСТЕСТВЕННОЕ ВОСПРОИЗВОДСТВО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ, В ДЕСЯТКИ РАЗ ПРЕВЫШАЮЩЕЕ СМЕРТНОСТЬ ОТ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ, ТРЕБУЕТ ГОРАЗДО МЕНЬШЕ СРЕДСТВ. И ПОКА ОБЩЕСТВОМ ПРАВИТ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ, ДЛИТЕЛЬНОЕ БЕСПЛАТНОЕ ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТУПНО ВСЕМ ЕГО ЧЛЕНАМ.

Долгие годы в нашей стране существовал миф о дешевой и хорошей медицине. Но миф есть миф. За все нужно платить. Хотя в некоторых случаях деньги берут не из кармана пациента: за него платит страховая компания. Но это возможно только в острых ситуациях, например за двух-, трехнедельное пребывание в стационаре. Однако ни одна страховая компания не будет оплачивать лечение хронического больного в течение долгих лет. Спасение утопающих — дело рук самих утопающих. Поэтому государство в надежде на сокращение медицинских расходов пытается развивать образовательные программы типа «астма-школ», уповая на лозунг «Помоги себе сам!» Но это тоже миф!

Исследование эффективности более 10 подобных программ закончилось следующим выводом: «Проведение краткой разъяснительной работы среди взрослых больных с бронхиальной астмой снижает частоту их обращений в отделения неотложной помощи, повышает уровень знаний, но не снижает частоту госпитализаций или посещений врача, не улучшает функцию легких, не влияет на количество применяемых лекарственных препаратов или симптоматику заболевания» (Review: Limited asthma education reduces emergency department visits but does not improve patient outcomes. ACP J Club 1998; 129: 14). Поэтому, на мой взгляд, целесообразнее средства, отпускаемые на развитие «астма-школ», распределять на лекарственное обеспечение малоимущих.

А если называть вещи своими именами, то содержание за государственный счет огромного штата научных и медицинских работников и всякого рода научно-исследовательских институтов ради внедрения элементарных программ медицинского «ликбеза» по заграничному образцу (равно как и переписывания их медицинских программ) — неразумное для нашей страны расточительство. Для этого достаточно иметь небольшой коллектив квалифицированных переводчиков.

Ну а подвести итог вышесказанному можно следующим образом: МЕДИЦИНА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА КОТОРУЮ ДЕЛАЮТ УПОР «НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ») — ЭТО ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ТУПИК, И ОН НЕ БУДЕТ ПРЕОДОЛЕН В ОБОЗРИМОМ БУДУЩЕМ.

А можно ли найти выход из этого тупика? Несомненно, можно. Как уже говорилось, астма — это хроническое заболевание, текущее долгие годы и не представляющее во всей популяции больных непосредственной опасности для жизни. Она не грозит человечеству тотальным вымиранием, как, например, эпидемии особо опасных инфекций: чумы, холеры и пр. Именно поэтому общество в целом достаточно «прохладно» относится к этой проблеме, хотя в силу своих экономических возможностей пытается помочь больным, предоставляя им различные социальные льготы. Но даже в развитых и процветающих странах при высоких экономических затратах внедрение длительных программ лечения хронически больных людей абсолютно бесперспективно.

Единственно реальным путем является создание профилактических и превентивных программ на базе специализированных астмологических учреждений. Вспомним, как были побеждены особо опасные инфекции: не одним лишь лечением заболевших, а организацией профилактических мероприятий и специальных служб. Организация карантинных, специализированных служб, вакцинация населения — вот те меры, которые позволили человечеству оградить себя от особо опасных инфекционных заболеваний.

Конечно, даже теоретически невозможно придумать вакцину от астмы и нет необходимости в карантине при этом заболевании. Но есть другой путь — раннее выявление первых признаков болезни и проведение лечения, обрывающего ее в самом начале. Научные и медицинские предпосылки для этого уже есть. Еще 10–20 лет назад, если человек начинал кашлять, ощущать дискомфорт в дыхании, то пока он не стал по-настоящему задыхаться, его состояние расценивалось как обычный бронхит. Сегодня даже «стандарты» призывают в подобных ситуациях, как можно раньше выявить развитие астмы, если это действительно имеет место.

Можно привести не один случай, когда находившиеся под наблюдением взрослые пациенты, заметив, что их ребенок после перенесенной респираторной инфекции вдруг начал регулярно подкашливать, и вспомнив, что аналогичным образом астма развивалась и у них, немедленно обращались в специализированный астма-кабинет.

ЕСЛИ ЭТО ПРОИСХОДИЛО В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ, ТО ПРОВЕДЕННЫЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ПРИВОДИЛ К ИСЧЕЗНОВЕНИЮ ВСЕХ СИМПТОМОВ НАЧИНАВШЕЙСЯ БОЛЕЗНИ.

Поэтому реальный путь решения проблемы астмы — это создание специализированной астмологической службы, хорошо оснащенной, с подготовленными специалистами, способной выявлять болезнь не через 1–2 года после ее начала, а еще до того, как человек начал задыхаться. Но даже если переписать снова все вместе взятые доклады, «стандарты» и «национальные» программы, сделать это не удастся, поскольку консервативное большинство никогда не откажется от установленных «сверху» догм.

Глава 5. Осложнения «стандартного» лечения и безопасные медицинские технологии

Особый вопрос, касающийся пресловутых «стандартов», — безопасность проводимого лечения и отсутствие ближайших и особенно отдаленных осложнений длительного хронического (а по существу — пожизненного) лечения.

В докладе «Глобальная стратегия...», взятом за основу при составлении «стандартов», с одной стороны, декларируется, что «профилактические препараты (то есть стероиды. — *авт.*) при их ежедневном применении безопасны в течение длительного времени...» (с. 633). С другой стороны, перечисляются далеко не безопасные последствия их использования. Еще раз напомним о них. Ингаляционные кортикостероиды: «...при превышении дозы в 1 мг (а такие дозы могут использоваться по рекомендациям в том же докладе. — *авт.*) могут наблюдаться ИСТОНЧЕНИЕ КОЖИ, СКЛОННОСТЬ К ОБРАЗОВАНИЮ СИНЯКОВ И УГНЕТЕНИЕ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ. А кортикостероиды в виде таблеток и сиропов при длительном назначении могут приводить К ОСТЕОПОРОЗУ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ДИАБЕТУ, КАТАРАКТЕ, СУПРЕССИИ ГИПОТАЛАМО–ГИПОФИЗАРНО–НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ, ОЖИРЕНИЮ, ИСТОНЧЕНИЮ КОЖИ И МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ» (с. 635). «Ничего себе профилактическое лечение!» — может воскликнуть любой больной, если практический врач предупредит его о подобных последствиях, используя это «руководство к действию».

Бессмысленно далее анализировать этот доклад или «стандарты», а уж тем более устраивать дискуссию по тривиальным соображениям: «стандарты» есть, а эффективных и безопасных программ лечения нет. Но в любом случае появление подобного документа — явление положительное: ведь, наконец, большинство специалистов вынуждены признать воспалительную природу астмы, открытую, как уже говорилось, Куршманом и Лейденом еще в прошлом веке. А предлагаемые «стандарты» можно вполне рассматривать как

первую (пусть и не вполне удавшуюся) попытку систематизировать подходы к лечению астмы. Хотя любая система, внедренная в приказном порядке, обречена. Тем не менее, подобные попытки в конечном итоге должны привести исследователей и составителей стандартов к мысли о разработке МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.

Будущие технологии по лечению астмы могут быть разнообразны по своему исполнению, но базироваться должны на единых принципах и на единой технике — ультразвуковых ингаляторах. На основе собственной сложившейся практики можно предложить основные принципы. Итак, чтобы разработать безопасную и эффективную технологию лечения астмы следует решить следующие задачи.

1. Выработать **ЕДИНЫЕ ОБЪЕКТИВНЫЕ, ОДНОЗНАЧНО ОПРЕДЕЛЕННЫЕ И НЕ ЗАВИСЯЩИЕ ОТ СУБЪЕКТИВНОГО МНЕНИЯ И ТРАКТОВКИ ВРАЧА** критерии тяжести болезни на основании функциональных и лабораторных исследований.

2. Выбрать необходимый минимум «стандартных» — базисных — препаратов, воздействующих на основные механизмы обструкции: спазм бронхиальной мускулатуры, воспаление и отек слизистой, обтурацию дыхательных путей слизью. Последнее наиболее актуально: во всех руководствах по астме (и даже в докладе «Глобальная стратегия...») приводятся схематические рисунки с изображением бронха, закупоренного слизистой пробкой, но никто не разрабатывает рекомендаций по эффективному очищению дыхательных путей от избытка скапливающейся в них слизи.

В начале книги приведены убедительные, на мой взгляд, данные о том, что у погибающих от астмы больных в подавляющем большинстве случаев наблюдается генерализованная обтурация бронхов слизью. Но, тем не менее, никто не разрабатывает рекомендаций, как этого избежать. К тому же, как уже говорилось, бессмысленно назначать больному ингаляционные стероиды, если он тут же будет откашливать их с мокротой. Не случайно и начальные главы данной книги посвящены именно этой проблеме: восстановлению эффек-

тивного бронхиального дренажа и максимально полному очищению дыхательных путей от избытка слизи. Но это тема даже не отдельного разговора, а целой диссертации или монографии. Поэтому сформулируем следующий пункт.

3. Разработать программу прогноза и расчета вероятности риска угрожающих жизни состояний (астматического статуса, внезапной смерти и других осложнений) среди обследуемой популяции астматиков и мер, как их избежать.

4. Определить критерии расчета доз используемых «стандартных» препаратов, продолжительность курсового и поддерживающего лечения в зависимости от тяжести болезни, индивидуальных особенностей субъекта, сезонных и климатических условий. **ПРИ ЭТОМ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПО ОТРАБОТАННЫМ СХЕМАМ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРЕПАРАТЫ НЕ ДОЛЖНЫ ВЫЗЫВАТЬ НИКАКИХ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ!**

5. Выбрать необходимый минимум лекарственных препаратов, дополняющих «стандартную» — базовую — терапию.

6. В случае использования ингаляционных технологий разработать режимы проведения ингаляций в зависимости от типа приборов. Возможно использование двух вариантов ингаляционных процедур: в первом пациент вдыхает аэрозоль в течение определенного времени, а во втором — до введения всего объема раствора лекарственного препарата.

Наконец, самое главное — разработать рецептуры ингаляционных смесей, позволяющих очистить бронхиальное дерево от избытка слизи, микробной инфекции, элементов воспаления, и обеспечить эффективную регенерацию поврежденного эпителия. При этом активные компоненты, входящие в состав ингаляционных растворов, должны быть полностью совместимы и не разрушаться ультразвуком! А длительная аэрозольная терапия не должна еще и вызывать каких-либо осложнений. Ведь частицы аэрозоля размером 5–10 микрон достигают не только мелких бронхов и бронхиол, но и попадают в альвеолы, и поэтому могут вызывать еще более тяжелые проблемы, чем астма, например фиброзирующий

альвеолит. Это теоретическое предположение особо актуально в случае использования порошкообразных аэрозолей, содержащих мелкодисперсные твердые частицы размером 5 микрон и менее. А подобные лекарственные формы все более широко внедряются в современную практику.

На этом, пожалуй, следует закончить и перейти к более детальному рассмотрению «стандартов». Подробному анализу с комментариями к этому документу посвящена следующая — последняя глава книги.

Глава 6. Анализ «стандартов» по лечению астмы

Цель этой главы — представить широкому кругу читателей–врачей пресловутые «стандарты», которые, по замыслу их авторов, должны были бы решить все проблемы. Но, на мой взгляд, этого им сделать не удалось. И несмотря на то, что коллектив составителей представлен «официальными авторитетами» отечественной пульмонологии, это еще не факт, что все в рассматриваемом документе безупречно. Наоборот, на мой взгляд, предлагаемые «стандарты» — очень скоро–спелый документ, составленный в «плановом» порядке для очередного отчета о проделанной работе.

А официальный статус его составителей еще не доказательство истины в последней инстанции. Ведь и Чернобыльский реактор был утвержден известным ученым–академиком, гарантировавшим его безупречность и безопасность. Но даже с уважением относясь к представителям «официальной» пульмонологии, хочу напомнить им: несмотря ни на что, «...истина дороже!» Будут или не будут они обижены моими комментариями, вопросами и поправками для меня не столь важно. Ибо умный человек к любой критике относится конструктивно и с профессиональным интересом. Ведь моей задачей (как лица, не финансируемого ни государством, ни фармацевтическими компаниями) являлся независимый анализ документа, от которого зависит качество помощи больным людям. А именно они — больные–астматики, являясь налогоплательщиками, финансируют «бесплатную» медицину, деятельность составителей «стандартов» и работу всех сотрудников медицинских НИИ.

Все дальнейшие комментарии к «стандартам» будут выделяться *мелким жирным курсивом*, а их стиль и текст приводится в полном соответствии с официальным документом МЗ РФ, в котором были исправлены лишь немногочисленные орфографические ошибки.

Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население)

Научный редактор — академик РАМН, проф. **А.Г. Чучалин**

Составители: д. м. н., проф. **Ю.К. Новиков**

к. м. н., доцент **А.С. Белевский**

к. м. н., асс. **Н.П. Княжеская**

к. м. н. **Н.С. Антонов**

М.А. Куценко

С комментариями врача–пульмонолога, к. м. н.

Солопова

Виктора Николаевича

 *приводятся только по астме.*



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

09. 10. 98

№ 300

Москва

Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких

В целях повышения эффективности диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких посредством систематизации современных подходов к тактике ведения больных и унификации оптимальных режимов лечебно-диагностического процесса

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Ввести в действие «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких» с 01.11.98 (приложение).

2. Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, учреждений здравоохранения федерального подчинения организовать работу учреждений здравоохранения в соответствии со стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.

3. Руководителям лицензионно-аккредитационных органов субъектов Российской Федерации при проведении сертификации и лицензирования медицинской деятельности руководствоваться стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.

4. Управлению организации медицинской помощи населению оказывать методическую помощь органам управления здравоохранения субъектов Российской Федерации и учреждениям здравоохранения по внедрению стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на начальника Управления организации медицинской помощи населению Вялкова А.И.

Министр

В.И. Стародубов

Бронхиальная астма

Проблема заболевания

Бронхиальная астма является распространенным заболеванием. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 10 % населения планеты страдают бронхиальной астмой различной степени выраженности. В детской популяции этот процент повышается до 10–15% (**15% — запомним эту цифру! — В.С.**). Несмотря на четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, бронхиальную астму диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов. У 3 из 5 больных бронхиальную астму диагностируют на поздних стадиях болезни. Таким образом, распространенный тезис о том, что «все, что сопровождается свистящими хрипами, еще не является бронхиальной астмой», необходимо изменить, так как более подходящей точкой зрения является следующая: «все, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать астмой до тех пор, пока не будет доказано обратное» (**запомним это положение. — В.С.**).

(Итак, наконец в России официально признан рост заболеваемости астмой. В 1994 г. в одном из опубликованных в газете «Комсомольская правда» интервью я привел данные математической модели роста астмы в стране. По моим подсчетам, в XXI веке будет задыхаться 20% всего населения. Статья, кстати, называлась «Астматический Чернобыль». Как и водится в нашей стране, на нее никто не отреагировал. Так что стоит еще раз взглянуть на цифру 15%, приведенную САМИМ МИНЗДРАВом РОССИИ. Вот, по-видимому, и начало «Астматического Чернобыля», господа! — В.С.)

Определение

Бронхиальная астма — хроническое заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторным эпизодам

хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы сопровождаются распространенной, но переменчивой обструкцией бронхиального дерева, которая по крайней мере частично обратима спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление также вызывает содружественное увеличение ответа дыхательных путей на различные стимулы.

(Здесь, по-видимому, ошибка дословного перевода. Следует читать «сопутствующее увеличение ответа дыхательных путей»... — В.С.)

Ключевые положения определения бронхиальной астмы

1. Бронхиальная астма — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей вне зависимости от тяжести течения.

2. Воспалительный процесс приводит к гиперреактивности бронхов, обструкции и появлению респираторных симптомов.

(К гиперреактивности приводит не воспаление. Гиперреактивность в подавляющем большинстве случаев является первичной (наследственно обусловленной). Если бы в результате ежегодных вирусных и пр. респираторных инфекций, протекающих с воспалением, у всех развивалась гиперреактивность бронхов, от астмы страдал бы уже весь мир. Воспаление только многократно усиливает уже имеющуюся повышенную реактивность бронхов. Авторитетный специалист по астме академик Г.Б. Федосеев неоднократно отмечал роль первичной гиперреактивности бронхов в развитии этой болезни. Наследственный — первичный характер гиперреактивности доказан и в моей книге «Эволюция астмы:...». — В.С.)

3. Обструкция дыхательных путей бывает четырех форм:

- острая бронхоконстрикция вследствие спазма гладких мышц;
- подострая — вследствие отека слизистой дыхательных путей;
- обтурационная — вследствие образования слизистых пробок;
- склеротическая — склероз стенки бронхов при длительном и тяжелом течении заболевания.

(Здесь налицо явная путаница: составители перечисляют не четыре формы обструкции, а четыре патофизиологических МЕХАНИЗМА, которые и формируют обструкцию. — В.С.)

4. Атопия, генетическая предрасположенность к продукции иммуноглобулинов класса E (Ig E).

Критерии постановки диагноза бронхиальной астмы

1. Анамнез и оценка симптомов. Наиболее распространенными симптомами заболевания являются эпизодические приступы удушья, одышки, появление свистящих хрипов, ощущение тяжести в грудной клетке, а также кашель. Однако сами по себе эти симптомы еще не являются диагнозом.

(Это не так. Удушье (одышка) — русский перевод греческого слова «астма»! К тому же, как декларируется выше, «пока не доказано обратное» — это астма. Астма как синдром может быть не самостоятельной болезнью, а сочетаться с другой патологией, например с системными заболеваниями. — В.С.)

Важный клинический маркер бронхиальной астмы — исчезновение симптомов спонтанно или после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов.

(И даже если это не астма, как самостоятельная нозологическая форма, а астматический синдром, сопутствующий, например, многим системным заболеваниям, то симптомы удушья также могут пройти «спонтанно или после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов». Так что это не факт. — В.С.)

При оценке и сборе анамнеза значение придается следующим фактам: повторные обострения, чаще всего провоцируемые аллергенами или неспецифическими стимулами — холодным и влажным воздухом, физической нагрузкой, различными запахами, плачем, смехом или вирусной инфекцией, а также сезонная вариабельность симптомов и наличие атопических заболеваний у больного или его родственников.

(Все это может быть и при астматическом синдроме! Хотя пары подобраны оригинально: запах и плач; смех и вирусная инфекция. — В.С.)

2. Клиническое обследование. Поскольку симптомы астмы меняются в течение дня, при физикальном обследовании врач может и не выявить характерных признаков болезни. При обострении бронхиальной астмы вероятность клинических проявлений, таких, как одышка, раздутие крыльев носа при вдохе, прерывистая речь, возбуждение, включение вспомогательной дыхательной мускулатуры, положение ортопноэ, постоянный или прерывающийся кашель, достаточно высока.

(Замечание по терминологии: ортопноэ — это положение больного при сердечной астме! Извините господа-составители, но это так, хотя многие в этом вопросе путаются. — В.С.)

Аускультативно врач чаще всего выслушивает сухие хрипы. Однако необходимо помнить, что у некоторых больных даже в период обострения при аускультации хрипы могут не выслушиваться, в то время как с помощью объективных исследований будет зарегистрирована значительная бронхообструкция, вероятно, за счет преобладающего вовлечения в процесс мелких дыхательных путей.

(«Значительная бронхообструкция» никогда не формируется за счет «преобладающего вовлечения в процесс мелких дыхательных путей». Что касается отсутствия хрипов при аускультации, то это может быть только в двух прямо противоположных случаях: 1) при отсутствии выраженной бронхиальной обструкции и 2) при наличии генерализованной обструкции с развитием «немного легкого» — состояния, требующего реанимационных мероприятий! — В.С.)

3. Исследование функции внешнего дыхания. Значительно облегчает постановку диагноза. Измерение функции внешнего дыхания обеспечивает объективную оценку бронхообструкции, а измерение ее колебаний — непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей. Существует широкий диапазон различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но наиболее широкое применение получили измерение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и связанное с ним измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также измерение форсированной (пиковой) скорости выдоха (ПСВ). Важным диагностическим критерием является значительное увеличение ОФВ₁ (более 12%) и ПСВ (более 15%) после ингаляции бета-2-агонистов короткого действия.

(По отношению к каким величинам — должным или исходным следует рассчитывать прирост? Составители об этом умалчивают, а зря, ибо прирост показателей может быть связан со снятием бронхиального тонуса. — В.С.)

Необходимые приборы: спирометры, позволяющие определить форсированную жизненную емкость легких и объем

форсированного выдоха за 1 секунду. Эти приборы в первую очередь применяются в поликлиниках и стационарах.

Пикфлоуметрия — наиболее важное нововведение в диагностике и контроле бронхиальной астмы. Мониторирование астмы с помощью пикфлоуметра дает следующие возможности врачу:

- определить обратимость бронхиальной обструкции;
- оценить тяжесть течения заболевания;
- оценить гиперреактивность бронхов;
- прогнозировать обострение астмы;
- определить профессиональную астму;
- оценить эффективность лечения.

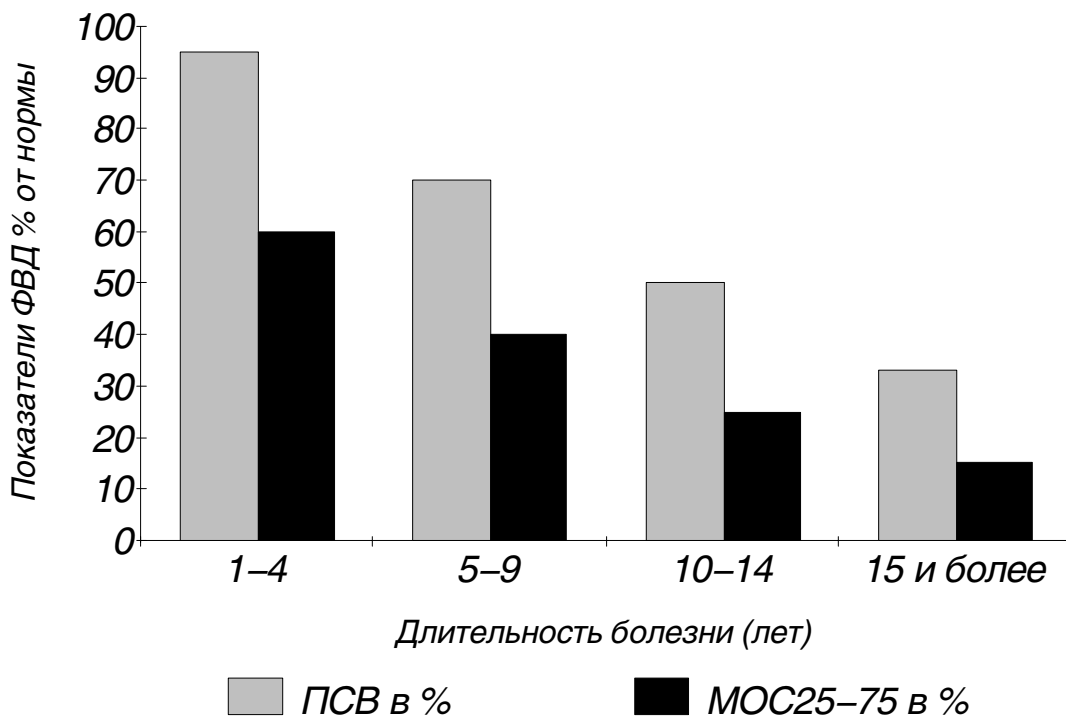
Каждому больному бронхиальной астмой показана ежедневная пикфлоуметрия.

(Во-первых, этому «нововведению» за рубежом уже несколько десятков лет! А во-вторых, пикфлоуметрия — довольно-таки малоинформативное исследование. Пикфлоуметры по своей конструкции — очень примитивные устройства, и принцип их действия одинаков. Он заключается в продвижении механического датчика по градуированной шкале под воздействием максимально мощно выдыхаемого изо рта воздушного потока. Показатель пиковой скорости выдоха — ПСВ выражается в л/мин. Но при этом время выдоха не измеряется! Поэтому, откуда появляются временные показатели, совершенно непонятно. По этой причине результаты измерений пикфлоуметрами довольно приблизительно и отражают, по сути, функциональные возможности по преодолению воздушного сопротивления верхних отделов дыхательных путей — трахеи и крупных бронхов так же как и другой показатель — ОФВ₁. Посмотрим на данные таблицы.

**Изменение функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у астматиков
в зависимости от длительности болезни**

Средняя величина ОФВ ₁ в % от нормы	Длительность болезни, лет	Обратимость нарушений, %
96	3–5	100
70	6–9	82
52	10–15	67
34	16 и более	55

Из них видно, что существенные изменения $ОФВ_1$ наблюдаются только через несколько лет от начала болезни! Поэтому диагностировать имеющиеся нарушения проходимости бронхов в первые 3–5 лет болезни можно только по изменению скоростных показателей кривой «поток–объем» с помощью компьютерного спироанализатора. Но «стандарты» не рекомендуют измерять показатели кривой «поток–объем»! Если же сравнить чувствительность показателя ПСВ со скоростными, например с $МОС_{25-75}$, равно как с показателями кривой «поток–объем», то вполне можно убедиться в низкой пригодности показателя ПСВ для своевременной диагностики астмы. Достаточно посмотреть на диаграмму, построенную на основе данных моих исследований.



Чувствительность показателя ПСВ и $МОС_{25-75}$

Из представленной диаграммы видно, что когда в результате прогрессирования астмы в первые годы болезни снижается $МОС_{25-75}$ (равно как и другие скоростные показатели, если их измерить), ПСВ демонстрирует полное «благополучие».

Таким образом, на ранних (3–4 года) стадиях болезни выявить какие-либо отклонения в функции легких или проводить контроль эффективности лечения с помощью пикфлоуметра невозможно! И это следует еще раз подчеркнуть, несмотря на рекомендации «стандартов». — В.С.)

4. *Оценка аллергологического статуса.* Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания для постановки диагноза имеет большое значение изучение аллергологического статуса. Наиболее часто используются скарификационные, внутрикожные и уколочные (прик-тест) тесты. Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложнонегативным или ложнопозитивным результатам.

(Во-первых, не совсем ясно, в каких же это случаях? А во-вторых, зачем же их тогда проводят наиболее часто? — В.С.)

Поэтому часто проводится исследование специфических Ig E-антител в сыворотке крови.

(Так что же целесообразнее проводить: кожные или сывороточные тесты? — В.С.)

Итак, диагностика астмы строится на основании анализа симптомов и анамнеза, а также исследования функции внешнего дыхания и данных аллергологического обследования. Наиболее важными легочными функциональными тестами являются: выявление ответа на ингаляции бета-2-агонистов, изменение вариабельности бронхиальной проходимости с помощью мониторирувания пиковой скорости выдоха (ПСВ), провокации с помощью физической нагрузки у детей.

(А причем здесь дети? «Стандарты» ведь утверждены для взрослого населения. — В.С.)

Важным дополнением к диагностике является определение аллергологического статуса.

(Из текста «стандартов» не совсем ясно, аллергологические исследования — это лишь «дополнение к диагностике» или обязательные исследования для диагностики астмы? — В.С.)

5. С целью дифференциальной диагностики необходимы: рентгенография легких, ЭКГ, клинический анализ крови, мокроты.

Затруднения при диагностике. Как было уже сказано выше, бронхиальную астму довольно часто неправильно диагностируют и, как следствие этого, назначают неправильную терапию. Особенно трудно диагностировать астму у детей, пожилых людей, а также при воздействии профессиональных

факторов риска, сезонной астме и при кашлевом варианте астмы.

Астма детского возраста. Диагностика астмы у детей представляет чаще всего большие трудности, так как эпизоды свистящих хрипов и кашель — наиболее частые симптомы при детских болезнях. Помощь в постановке диагноза оказывает выяснение семейного анамнеза, атопического фона. Повторные приступы ночного кашля у детей, в остальном практически здоровых, почти наверняка подтверждают диагноз бронхиальной астмы. У некоторых детей симптомы астмы провоцирует физическая нагрузка. Для постановки диагноза необходимы исследование ФВД с бронходилататором, спирометрический тест с физической нагрузкой, обязательное аллергологическое обследование с определением общего и специфического Ig E, постановка кожных проб.

(И Ig E, и кожные пробы одновременно? Вообще-то говоря, описывать диагностику астмы детского возраста в «стандартах» для взрослого населения, как я уже подчеркивал, явно неуместно. — В.С.)

Астма у пожилых. Другой группой больных, в которой диагноз астмы (при позднем начале) врач или не ставит или пропускает, оказались люди пожилого возраста. В пожилом возрасте затруднена не только диагностика астмы, но и оценка тяжести ее течения.

(Несомненно, в пожилом возрасте больному трудно понять различие и ответить на вопрос: симптомы астмы у него «постоянные» или «частые». — В.С.)

Тщательный сбор анамнеза, обследование, направленное на исключение других заболеваний, сопровождающихся подобной симптоматикой, и прежде всего ИБС с признаками левожелудочковой недостаточности, а также функциональные методы исследования, включающие также регистрацию ЭКГ и проведение рентгенологического исследования, обычно проясняют картину. Для постановки диагноза бронхиальной астмы необходима пикфлоуметрия с определением утренней и вечерней ПСВ в течение 2–3 недель, проведение ФВД с пробой с бронхолитиком.

Профессиональная астма. Диагноз профессиональной астмы также представляет определенную сложность. Известно, что многие химические соединения вызывают астму, присутствуя в окружающей среде. Они варьируют от высокоактивных низкомолекулярных соединений, таких, как изоцианаты, до известных иммуногенов, таких, как соли платины, растительных комплексов и продуктов животного происхождения. Для постановки диагноза нужен четкий анамнез: отсутствие симптомов до начала работы, подтвержденная связь между развитием симптомов астмы на рабочем месте и их исчезновением после ухода с данного рабочего места. Успешно подтвердить диагноз бронхиальной астмы можно при помощи исследования показателей функции внешнего дыхания: измерения ПСВ на работе и вне рабочего места, проведение специфических провокационных тестов. Следует учитывать, что даже при прекращении воздействия повреждающего агента могут сохраняться симптомы бронхиальной астмы.

(В таком случае выяснять связь симптомов с рабочим местом абсолютно бессмысленно. — В.С.)

Поэтому очень важны ранняя диагностика профессиональной астмы, прекращение контакта с повреждающим агентом, а также рациональная фармакотерапия.

Сезонная астма. Сезонная астма обычно связана с аллергическим ринитом.

(Все случаи астмы связаны с ринитом. И ничего странного в этом нет — слизистая дыхательных путей непрерывна — от полости носа до альвеол! — В.С.)

В период между сезонами симптомы бронхиальной астмы могут полностью отсутствовать. При постановке диагноза большое значение имеет анамнез и углубленное аллергологическое обследование, а также измерение показателей ФВД и проведение ингаляционных тестов с бета-2-агонистами в период обострения.

Кашлевой вариант. Кашлевой вариант астмы представляет значительную трудность в диагностике данного заболевания. Кашель практически является основным, а иногда и единст-

венным симптомом. У этих больных кашель часто возникает в ночные часы и, как правило, не сопровождается свистящими хрипами. При постановке диагноза бронхиальной астмы необходимо аллергообследование с проведением кожных тестов и определением уровня общего и специфического Ig E, а также определение ФВД с проведением теста с бета-2-агонистами или провокационных тестов с метахолином или гистамином.

Классификация и лечение бронхиальной астмы (астма вне обострения)

Бронхиальную астму можно классифицировать на основе этиологии, тяжести течения и особенностей проявления бронхиальной обструкции. Однако в настоящее время в первую очередь бронхиальную астму следует классифицировать по степени тяжести, т. к. именно это определяет тактику ведения больного. Степень тяжести определяется в соответствии с глобальной инициативой по профилактике и лечению бронхиальной астмы по следующим показателям:

1. Количество ночных симптомов в неделю.
2. Количество дневных симптомов в день и в неделю.
3. Кратность применения бета-2-агонистов короткого действия.
4. Выраженность нарушений физической активности и сна.

(Непонятно, если астма вне обострения, откуда симптомы нарушения физической активности и пр.? — В.С.)

5. Значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением.

6. Суточные колебания ПСВ.

Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяют подразделить астму по степени тяжести на интермиттирующую, легкую персистирующую, средней тяжести и тяжелую. При лечении астмы в настоящее время применяют «ступенчатый» подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести астмы.

(Совершенно непонятно, как это тяжесть астмы увеличивается, если она вне обострения? — В.С.)

Ступенчатый подход к терапии астмы рекомендуется из-за того, что наблюдается большое разнообразие тяжести течения астмы у различных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель этого подхода состоит в достижении контроля астмы с применением наименьшего количества препаратов. Доза и кратность приема лекарств увеличиваются (ступень вверх), если течение астмы ухудшается, и уменьшаются (ступень вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени.

(Непонятно, как это — контролировать триггеры? — В.С.)

Следует учитывать, что наименьшая тяжесть течения астмы представлена в ступени 1, а наибольшая — в ступени 4.

Профилактические препараты длительного назначения

Ингаляционные кортикостероиды (беклометазона дипропионат, будесонид, флунизолид, флутиказона пропионат, триамсинолона ацетонид) применяются как противовоспалительные средства в течение длительного времени для контроля течения бронхиальной астмы.

(Так для лечения или для «контроля течения»? — В.С.)

Дозы определяются степенью тяжести бронхиальной астмы. Лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов назначают через спейсер, что способствует более эффективному контролю астмы и снижает некоторые побочные эффекты.

Кромогликат натрия и недокромил — нестероидные противовоспалительные препараты для длительного контроля бронхиальной астмы. Эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой и холодным воздухом.

(Нестероидные противовоспалительные препараты — это средства совсем из другой фармакологической группы! По-видимому, еще рано объединять интал с аспирином! — В.С.)

Бета-2-агонисты длительного действия (сальметерол, формотерол). Длительность действия 12 часов. Способ применения — пероральный и ингаляционный. Наиболее эф-

фективны при ночных приступах удушья. Применяют в сочетании с противовоспалительными противоастматическими препаратами.

Теofilлины пролонгированного действия. Способ применения пероральный: благодаря пролонгированному действию уменьшают частоту ночных приступов, замедляют раннюю и позднюю фазу астматического ответа на воздействие аллергена. Применение теofilлинов может вызвать серьезные осложнения. Необходимо мониторировать содержание теofilлинов в плазме.

(Так уж ли необходим риск серьезных осложнений «профилактического» лечения теofilлинами, если речь все еще идет об астме вне обострения? — В.С.)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) — новая группа противовоспалительных противоастматических препаратов. Способ применения пероральный. Препараты улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в бета-2-агонистах короткого действия, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой.

(Итоги клинических испытаний этого не подтверждают и выглядят довольно скромно. Чтобы не быть голословным, приведу выдержки из одного научного исследования (журнал «Materia Medica». Бюллетень для врачей и фармацевтов, 1998, № 2 (18), Фармарус Принт, Российская Медицинская Ассоциация.): «...зафирлукаст (Аколат) является принципиально новым лекарственным препаратом для базисной терапии БА (бронхиальной астмы) легкого и среднетяжелого течения... и может сочетаться с ингаляционными глюкокортикоидами и бета-2-агонистами... На фоне лечения Аколатом отмечается уменьшение ночных и утренних проявлений БА., улучшаются показатели ФВД». И тут же приводится динамика данных показателей ФВД: до лечения скорость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов составила соответственно 46, 34 и 26% от нормы. А через 6 мес. после лечения цифры следующие: 46, 30 и 24%. Единственным показателем, величина которого «сдвинулась» с мертвой точки, был $ОФВ_1$: за 6 мес. лечения он вырос с 66 до 75% (данные о статистической достоверности при этом не приводятся).

Так что результаты лечения «больных с легкой и среднетяжелой астмой» выглядят довольно скромно (при том, что обследовано было всего 20 пациентов). Но цена этого и в прямом, и в переносном смысле слишком высока. Цена в медицинском смысле — это высокий риск побочных действий, а цена в экономическом выражении — несоответствие конечного результата стоимости этих лекарств. И чтобы это стало ясно, приведу выдержки из аннотации к одному из препаратов — зафирлукасту: «Аколат не показан для купирования бронхоспазма при острых астматических приступах. Аколат не должен резко замещать терапию ингаляционными кортикостероидами. Возможно ... взаимодействие с ... аспирином, эритромицином, терфенадином, эуфиллином. Необходимо проявлять осторожность в решении вопроса о снижении дозы стероидных гормонов у больных с тяжелой астмой» и т. д. В инструкции имеются даже указания на проявление «...ранних признаков гепатотоксичности» при приеме этого препарата и «повышение частоты инфекций», к счастью, «обычно легких», но, к несчастью, «у пожилых больных». По-видимому, требуются еще многие годы корректных научных исследований, чтобы определить место антилейкотриеновых средств в лечении астмы. — В.С.)

Системные глюкокортикостероиды при тяжелом течении бронхиальной астмы следует назначать в минимальных дозах или, если возможно, через день.

(Все же следовало бы пояснить, как это астма вне обострения расценивается тяжелой? Ведь она «под контролем?» Дозы стероидов следовало бы также уточнить. Ведь эти «стандарты» предназначены для врачей, а не для очередной «галочки» в отчете о проделанной работе. — В.С.)

Препараты для оказания экстренной помощи

Бета-2-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости.

(Непонятно, о какой экстренной помощи идет речь, если астматик находится вне обострения, т.е. в ремиссии? — В.С.)

Предпочтительным способом введения этих препаратов является ингаляционный. Для этого бета-2-агонисты выпускаются в виде дозированных аэрозолей, сухой пудры и растворов.

(Составители буквально перевели с английского dry powder — сухой порошок, превратив его в сухую пудру! Кстати, влажной пудры не бывает. — В.С.)

При необходимости более длительной ингаляции используются растворы фенотерола, сальбутамола через небулайзер.

Антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) — менее мощные бронходилататоры, чем бета-2-агонисты, и, как правило, начинают позже действовать. Следует отметить, что ипратропиума бромид усиливает действие бета-2-агонистов при их совместном применении (комбинированные препараты фенотерола и ипратропиума). Способ введения ингаляционный, в виде дозированных аэрозолей или растворов через небулайзер.

Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, триамсинолон, дексаметазон, бетаметазон). Способ введения парентеральный или пероральный. Предпочтение отдается пероральной терапии.

Теофиллины короткого действия (эуфиллин, аминофиллин) — бронходилататоры, которые в целом менее эффективны, чем ингаляционные бета-2-агонисты. Обладают значительными побочными действиями, которых можно избежать, правильно дозируя препараты и проводя мониторинг. Нельзя использовать без определения концентрации теофиллинов в плазме крови, если больной получает препараты с медленным высвобождением теофиллина.

(Смысл понять можно, но рядовому врачу — это вряд ли под силу! К тому же мониторинг концентрации теофиллина настолько сложен, что уже давно всеми забыт! — В.С.)

Бронхиальная астма легкого интермиттирующего (эпизодического) течения

Симптомы астмы реже 1 раза в неделю.

Короткие обострения от нескольких часов до нескольких дней.

(Астма — заболевание воспалительной природы, отсюда следует, что обострение астмы — рецидив воспаления. Воспаление — сложный патофизиологический процесс, проходящий закономерно несколько стадий и поэтому никогда за несколько часов не разрешится! — В.С.)

- Ночные симптомы 2 раза в месяц или реже.
- Отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями.

(Чем же проявляются обострения, если нет симптомов? — В.С.)

- ПСВ > 80% от должного и суточные колебания ПСВ менее 20%.

Обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, кожные пробы, определение общего и специфического Ig E, рентгенография грудной клетки, если возможно, анализ мокроты, исследование ФВД с пробой с бета-2-агонистом, дополнительно для уточнения диагноза возможно проведение провокационных тестов с бронхоконстрикторами, физической нагрузкой или аллергенами (в специализированном учреждении).

(Вообще-то, если диагноз астмы уже поставлен, в чем нужна проведения бронхопровокационных тестов? И зачем нужен еще и общий анализ мочи? — В.С.)

Лечение: ступень 1. Длительная терапия противовоспалительными препаратами, как правило, не показана этим больным. Лечение включает профилактический прием лекарств перед физической нагрузкой при необходимости (ингаляционные бета-2-агонисты, кромогликат, их комбинированные препараты или недокромил). Как альтернатива ингаляционным бета-2-агонистам короткого действия могут быть предложены антихолинергические препараты, пероральные бета-2-агонисты короткого действия или теофиллины короткого действия, хотя эти препараты начинают действие позднее и/или у них выше риск развития побочных эффектов.

Примечание. Больные с интермиттирующей астмой — это атопики, у которых симптомы астмы появляются только при контакте с аллергенами (например, пыльца или шерсть животных) или обусловлены физической нагрузкой, а также дети, у которых свистящее дыхание возникает во время респираторно-вирусной инфекции нижних дыхательных путей. Интермиттирующая астма — это не обычная форма болезни. Следует учитывать возможность обострений. Тяжесть обострений может значительно варьировать у разных больных в разное время. Иногда обострения могут быть даже угрожаю-

щими для жизни, хотя это встречается крайне редко при интермиттирующем течении заболевания.

(Что сейчас обсуждается в «стандартах» — астма вне обострения или астма в обострении? — В.С.)

Бронхиальная астма легкого персистирующего течения

- Симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза в день.
- Обострения заболевания могут нарушать активность и сон.
- Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.
- ПСВ более 80% от должного; колебания ПСВ 20–30% от должного.

(Пока еще речь идет об астме вне обострения, так откуда появились симптомы и обострения, которые «могут нарушать активность и сон»? — В.С.)

Обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, кожные пробы, определение общего и специфического Ig E, рентгенография грудной клетки, если возможно, анализ мокроты, исследование ФВД с пробой с бета-2-агонистом, дополнительно для уточнения диагноза возможно проведение провокационных тестов с бронхоконстрикторами, физической нагрузкой или аллергенами (в специализированном учреждении), желательна ежедневная пикфлоуметрия.

(Если диагноз астмы установлен, проведение бронхопровокационных тестов не только нецелесообразно, но и опасно для жизни пациента. К тому же после подобного «диагностического» вмешательства и разовьется обострение болезни! Что касается анализа мочи, какое все же отношение он имеет к астме? — В.С.)

Лечение: ступень 2. Больные с легким персистирующим течением бронхиальной астмы нуждаются в ежедневном длительном профилактическом приеме лекарств. Ежедневно или ингаляционные кортикостероиды 200–500 мкг, кромогликат натрия или недокромил, или теофиллины пролонгированного действия. Если симптомы персистируют несмотря на начальную дозу ингаляционных кортикостероидов и врач уверен в том, что больной правильно использует препараты, дозу ингаляционных препаратов беклометазона дипропионата или его эквивалента следует увеличить от 400–500 до 750–800 мкг в день. Возможной альтернативой увеличению дозы ингаляционных гормонов, особенно для контроля ночных

симптомов астмы следует считать добавление (к дозе по крайней мере 500 мкг ингаляционных кортикостероидов) бронходилататоров пролонгированного действия на ночь.

(С каких это пор бета-2-агонисты или теофиллины являются альтернативой ингаляционным стероидам? Ведь это препараты разных фармакологических групп! — В.С.)

Примечание. Если контроля астмы не удастся достичь, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах короткого действия или падением показателей ПСВ, то следует начать лечение соответствующее ступени 3.

Бронхиальная астма средней тяжести

- Ежедневные симптомы.
- Обострения нарушают активность и сон.
- Ночные симптомы возникают более 1 раза в неделю.
- Ежедневный прием бета-2-агонистов короткого действия.
- ПСВ 60–80 % от должного. Колебания ПСВ более 30%.

Обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, кожные пробы, определение общего и специфического Ig E, рентгенография грудной клетки, анализ мокроты, исследование ФВД с пробой с бета-2-агонистом, ежедневная пикфлоуметрия.

Лечение: ступень 3. Ежедневно прием профилактических противовоспалительных препаратов для установления и поддержания контроля над астмой.

— Доза ингаляционных кортикостероидов должна быть на уровне 800–2000 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента. Рекомендуется использовать ингалятор со спейсером.

— Бронходилататоры длительного действия могут быть назначены дополнительно к ингаляционным кортикостероидам, особенно для контроля ночных симптомов. Можно применять теофиллины длительного действия, пероральные и ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия. При назначении теофиллинов следует мониторировать концентрацию теофиллина длительного действия, обычный диапазон терапевтической концентрации 5–15 мкг на мл.

— Купировать симптомы следует бета-2-агонистами короткого действия или альтернативными препаратами.

— При более тяжелых обострениях следует проводить курс пероральных кортикостероидов.

Примечание. Если контроля астмы не удастся достичь, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах, или падением показателя ПСВ, то следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

(Почему же не достигнут «контроль астмы»? И откуда частые симптомы, если астма вне обострения? — В.С.)

Бронхиальная астма тяжелого течения

- Постоянные симптомы в течение дня.
- Частые обострения.
- Частые ночные симптомы.
- Физическая активность ограничена проявлениями астмы.
- ПСВ менее 60% от должного; колебания более 30%.

Обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение общего и специфического Ig E, рентгенография грудной клетки, анализ мокроты, исследование ФВД с пробой с бета-2-агонистом, ежедневная пикфлоуметрия, при необходимости проведение кожных аллергологических тестов.

Лечение: ступень 4. Больным с тяжелым течением астмы полностью контролировать состояние не удастся. Целью лечения становится достижение лучших возможных результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в бета-2-агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ПСВ, минимальный разброс ПСВ и минимальные побочные эффекты от приема препаратов. Лечение обычно проводят с помощью большого количества контролирующих течение астмы препаратов.

Первичное лечение включает ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (от 800 до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента).

— Пероральные кортикостероиды постоянно или длительными курсами.

— Пролонгированные бронходилататоры.

— Возможно применение антихолинергического препарата (ипратропиума бромид) или его фиксированной комбинации с бета-2-агонистом.

— Ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия можно использовать при необходимости для облегчения симптомов, но частота их приема не должна превышать 3–4 раз в сутки.

Необходимо отметить, что определение степени тяжести астмы по этим показателям возможно только перед началом лечения. Если больной уже получает необходимую терапию, то ее объем также должен учитываться. Таким образом, если у пациента по клинической картине определяется легкая персистирующая астма, но при этом он получает медикаментозное лечение, соответствующее тяжелой персистирующей астме, то у данного пациента диагностируется бронхиальная астма тяжелого течения.

Метод оптимизации противоастматической терапии можно описать в виде блоков следующим образом.

Блок 1. Первый визит пациента к врачу, оценка степени тяжести, определение тактики ведения больного. Если состояние больного требует экстренной помощи, то лучше его госпитализировать. При первом визите точно установить степень тяжести сложно, т.к. для этого необходимы колебания ПСВ в течение недели, выраженность клинических симптомов.

(О какой экстренной помощи вне обострения болезни может идти речь? Что касается исходной оценки тяжести, то достаточно оценить степень бронхиальной обструкции и ответ на бета-2-агонисты! — В.С.)

Обязательно следует учитывать объем проводимой терапии до первого визита к врачу. Продолжить терапию на период мониторингования. При необходимости можно рекомендовать дополнительный прием бета-2-агонистов короткого действия.

(Теперь понятно: блок 1 — 1-й визит к врачу; блок 2 — 2-й и т.д. Но зачем использовать термин «блок» вместо слова визит? — В.С.)

Назначается вводный недельный период мониторингования, если у больного предположительно астма легкой или средней степени тяжести, не требующая экстренного назначения терапии в полном объеме. В противном случае необходимо проводить адекватное лечение и мониторировать больного в течение 2 недель.

(Больного не мониторируют! Мониторируют показатели! — В.С.)

Пациент заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ в вечерние и утренние часы.

Блок 2. Определение степени тяжести астмы и выбор соответствующего лечения осуществляются на основании классификации степеней тяжести бронхиальной астмы. Предполагает визит к врачу через неделю после первого визита, если не назначена терапия в полном объеме.

Блок 3. Двухнедельный период мониторинга на фоне проводимой терапии. Пациент, так же как и во время вводного периода, заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ.

Блок 4. Оценка эффективности терапии. Визит через 2 недели на фоне проводимой терапии.

Ступень вверх. Увеличение объема терапии, если не удастся достичь контроля астмы. Однако при этом следует учитывать, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени и нет ли контакта с аллергенами или другими провоцирующими факторами. Контроль считается неудовлетворительным, если у больного отмечаются:

- Эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю.
- Симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы.
- Увеличивается потребность в использовании бронходилататоров короткого действия.
- Увеличивается разброс показателей ПСВ.

Ступень вниз. Снижение поддерживающей терапии возможно, если астма остается под контролем не менее 3 месяцев. Это помогает снизить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует «ступенчато», понижая или отменяя последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Таким образом, хотя бронхиальная астма — заболевание неизлечимое, вполне уместно ожидать, что у большинства

больных может и должен быть достигнут контроль за течением заболевания.

(Результат «контроля за течением заболевания» красочно описан в конце «стандартов». — В.С.)

Важно также отметить, что подход к диагностике, классификации и лечению астмы с учетом тяжести ее течения позволяет создавать гибкие планы и специальные лечебные программы в зависимости от доступности противоастматических препаратов, системы регионального здравоохранения и особенностей конкретного больного.

Следует еще раз отметить, что одно из центральных мест в лечении астмы в настоящее время занимают образовательная программа больных и диспансерное наблюдение.

(С каких пор образование и диспансеризация подменяют лечение? Анализ 10 образовательных программ, проведенный за рубежом, выявил, что они повышают информированность больного, но не влияют на исход астмы! Что касается диспансеризации, то ее неэффективность проявилась еще в застойные времена. — В.С.)

Обострение бронхиальной астмы

(Непонятно, почему полный «контроль астмы», декларируемый «стандартами», может приводить к обострению? — В.С.)

Обострение бронхиальной астмы — это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов и чувство нехватки воздуха и сдавления грудной клетки или различные сочетания этих симптомов. Отмечается снижение ПСВ и ОВФ₁, причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений. Обострение бронхиальной астмы следует начинать лечить как можно раньше.

(Очень тонкая рекомендация! — В.С.)

Обострения обычно происходят вследствие недостатка длительного лечения или контакта с фактором риска астмы.

(Как определить недостаток длительного лечения или «фактор риска астмы»? — В.С.)

Степени тяжести обострения могут быть от легкой до угрожающей жизни больного. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может про-

изойти за несколько минут. Тяжелые обострения и случаи смерти обычно связаны с недооценкой тяжести состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

(Запомним это положение! — В.С.)

Важнейшие элементы лечения обострения

— Осведомленность больного о ранних признаках обострения бронхиальной астмы и самостоятельное начало терапии пациентом.

(Не лучше ли вызвать бригаду неотложной помощи, ведь действия больного могут быть неправильными — см. выше! — В.С.)

— Ингаляционные бета-2-агонисты для быстрого уменьшения бронхиальной обструкции.

— Системные кортикостероиды для лечения среднетяжелых и тяжелых обострений или для лечения пациентов при неэффективности ингаляционных бета-2-агонистов.

— Оксигенотерапия для уменьшения гипоксемии.

— Мониторирование эффективности терапии с помощью спирометрии и пикфлоуметрии.

Оценка тяжести обострения определяется следующими параметрами.

Клиническая картина: кашель, затрудненность дыхания, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание, вынужденное положение.

спирометрия с определением $ОФВ_1$ или пикфлоуметрия с определением ПСВ;

(Интересно, каким это образом проводится спирометрия в приступе астмы, когда больной в вынужденном положении не в состоянии сделать даже обычный выдох, не говоря уже о форсированном маневре? — В.С.)

физическая активность;

разговор;

сфера сознания;

частота дыхания;

свистящее дыхание;

отхождение мокроты;

пульс;

газовый состав крови (PaO_2 и $PaCO_2$).

Начальная оценка тяжести обострения

- сбор анамнеза;
- осмотр: аускультация, участие дополнительной мускулатуры, пульс;
- оценка дыхания: частота дыхания, ОФВ₁ или ПСВ;
- желательно определение PaO₂ и PaCO₂, сатурация.
- другие методы при необходимости (рентгенография легких, ЭКГ и др.).

Начальный этап лечения:

Ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия обычно через спейсер, по одной дозе каждые 20 минут в течение часа или через небулайзер — фенотерол 1,0–4,0 мг, сальбутамол 5,0–10,0 мг;

- кислородотерапия, если сатурация меньше 90%;
- системные кортикостероиды, если нет немедленного ответа на лечение или больной недавно принимал стероиды (до 6 месяцев), или приступ удушья тяжелый.

Легкий приступ удушья

1. Оценка симптомов:

- физическая активность сохранена;
- разговаривает предложениями;
- больной возбужден;
- тахипноэ;
- свистящее дыхание в конце выдоха;
- умеренная тахикардия;
- ПСВ около 80%;
- газовый состав крови в пределах нормы.

(При ПСВ 80% приступ удушья не развивается! А если газовый состав крови в пределах нормы, одышки быть не может, так как имеющееся минимальное снижение вентиляции не приводит к нарушению газообмена! Поэтому в данном случае непонятно, откуда взялась тахикардия и почему больной возбужден. В порядке замечания: известно, что в общем-то все люди разговаривают предложениями! — В.С.)

2. Начальный этап лечения

Бета-2-агонисты 3–4 раза в течение 1 ч. Хороший ответ на начальную терапию:

ПСВ более 80%.

Ответ на бета-2-агонисты сохраняется в течение 4 ч — продолжить прием бета-2-агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч. Необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения.

Неполный ответ в течение 1–2 ч:

ПСВ 60–80%.

(Начатое лечение привело к ухудшению ФВД. Вероятно предполагается, что эта тактика может оказаться неэффективной. А как же это соотносится с качеством самих стандартов? — В.С.)

Добавить перорально кортикостероиды.

Продолжить прием бета-2-агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч. Консультация с врачом незамедлительно в течение дня для получения дальнейших инструкций.

Плохой ответ в течение 1 ч

ПСВ меньше 60%.

Добавить перорально кортикостероиды.

Немедленно вызвать скорую помощь.

Госпитализация в клинику для оказания неотложной помощи.

(Так и есть: неадекватное лечение привело к дальнейшему ухудшению функции внешнего дыхания. Совершенно ясно, что это закончится реанимацией. — В.С.)

Среднетяжелый приступ удушья: мониторинг состояния каждые 15–30 минут.

1. Оценка симптомов — физическая активность ограничена;

разговаривает отдельными фразами;

больной возбужден, иногда агрессивен;

выраженная экспираторная одышка;

свистящее дыхание громкое;

выраженная тахикардия;

ПСВ в пределах 60–80%;

Газовый состав крови PaO_2 более 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ менее 45 мм рт. ст.

2. *Начальный этап лечения.* Бета-2-агонисты 3–4 раза в течение 1 ч или фенотерол 1 мг, сальбутамол 5 мг через небулайзер. Кортикостероиды перорально. Продолжить наблюдение в течение 1–3 ч, ожидая улучшения.

Хороший ответ на начальную терапию

ПСВ более 70%.

Нет расстройств дыхания.

Ответ на бета-2-агонисты сохраняется в течение 4 ч.

Рекомендовано оставить больного дома.

— Продолжить прием бета-2-агонистов каждые 4 ч в течение 24–4 ч.

— Продолжить прием пероральных стероидов.

— Необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения и проведения с больным образовательного курса.

(По-видимому, пока больной принимает стероиды в таблетках, рано заниматься образовательными программами! — В.С.)

Показано динамическое наблюдение за больным. Неполный ответ в течение 1–2 ч.

ПСВ 50–70%.

Сохраняются симптомы астмы.

Рекомендовано добавить перорально кортикостероиды.

Продолжить прием бета-2-агонистов.

Немедленная госпитализация в клинику.

Плохой ответ в течение 1 ч

Состояние больного расценивается как угрожающее.

Выраженные клинические симптомы астмы — $ОФВ_1$ или ПСВ 50–30% от должного или наилучшего для больного.

PaO_2 меньше 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ больше 45 мм рт. ст.

Рекомендована срочная госпитализация.

Ингаляционные бета-2-агонисты 5 мг через небулайзер с кислородом.

Добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиум 0,5–1 мл либо их фиксированную комбинацию — фенотерол + ипратропиум 2–4 мл) через небулайзер.

Кортикостероиды 30–60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток или преднизолон (гидрокортизон, метилпреднизолон) 200 мг внутривенно каждые 6 ч.

Оксигенотерапия.

Решить вопрос о назначении теофиллинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теофиллины).

При угрожающем состоянии проведение ИВЛ.

(Непонятно, как же при таком интенсивном лечении можно довести больного до ИВЛ? — В.С.)

Тяжелый приступ удушья: мониторинг состояния каждые 15–30 минут.

1. Оценка симптомов — физическая активность резко ограничена, положение ортопноэ:

*(По этому поводу следует еще раз заметить: ортопноэ — это возвышенное положение больного с сердечной астмой! При бронхиальной астме наблюдается **ВЫНУЖДЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ**, когда пациент сидит и упирается руками, например, в колени, пытаясь инстинктивно использовать мускулатуру плечевого пояса, для того, чтобы сделать выдох. — В.С.)*

произносит отдельные слова;

выраженное возбуждение, испуг, «дыхательная паника»;

резко выраженная экспираторная одышка;

громкое свистящее дыхание;

выраженная тахикардия, часто парадоксальный пульс;

ПСВ менее 60%;

газовый состав крови PaO_2 менее 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ более 40 мм рт. ст.

2. Начальный этап лечения. Бета-2-агонисты ежечасно или постоянно через небулайзер. Кортикостероиды перорально или внутривенно. Немедленная госпитализация.

Хороший ответ на начальную терапию

ОФВ₁, или ПСВ более 70%.

Нет расстройств дыхания.

Ответ на бета-2-агонисты сохраняется в течение 4 ч.

Рекомендовано:

- Продолжить прием бета-2-агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч.
- Продолжить прием пероральных стероидов.
- Необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения и проведения с больным образовательного курса.
- Показано динамическое наблюдение за больным.

(Образовательный курс начинать немедленно? И о каком враче все время идет речь — из списка составителей «стандартов»? Больной, что же, все это время лечится самостоятельно? Далее все проходит по тому же сценарию: нарастает обструкция, гипоксемия, а рекомендации существенно не меняются. Заканчивается все в реанимации на аппарате ИВЛ. — В.С.)

Неполный ответ в течение 1–2 ч

- ОФВ₁, или ПСВ 50–70%.
- Сохраняются симптомы астмы.

Рекомендовано:

- Добавить перорально кортикостероиды (2 таблетки каждые 2 ч) из расчета 30–60 мг в сутки в пересчете на преднизолон.
- Продолжить прием бета-2-агонистов.

Плохой ответ в течение 1 ч

- Состояние больного расценивается как угрожающее.
- Выраженные клинические симптомы астмы — ОФВ₁ или ПСВ 50–30% от должного или наилучшего для больного.
- РаО₂ меньше 60 мм рт. ст., РаСО₂ больше 45 мм рт. ст.

Рекомендации:

- Срочная госпитализация в отделение интенсивной терапии.
- Ингаляционные бета-2-агонисты до 5 мг через небулайзер с кислородом.
- Добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиум 0,5–1 мл через небулайзер).
- Кортикостероиды 30–60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток.
- Оксигенотерапия.

- Решить вопрос о назначении теофиллинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теофиллины).
- При угрожающем состоянии проведение ИВЛ.

Угроза остановки дыхания

Оценка симптомов:

- физическая активность отсутствует;
- больной не разговаривает;
- сознание спутанное, больной вялый, заторможенный;
- парадоксальные торакоабдоминальные движения;
- аускультативно — немое легкое;
- брадикардия;
- гипоксемия, гиперкапния.

Необходимо срочно госпитализировать больного в отделение интенсивной терапии для проведения интубации и ИВЛ.

(А где же обещанные стандартами «полный контроль астмы»? Ведь если все-таки больной заканчивает реанимацией, значит, полный контроль по этим «стандартам» не может быть достигнут? — В.С.)

Следует помнить, что любые седативные препараты не разрешены при обострении бронхиальной астмы.

(Может лучше — «запрещены»! — В.С.)

Пациент остается в стационаре до прекращения ночных симптомов и до тех пор, пока ПСВ не достигнет уровня более 75% от должного или наилучшего для больного. Стероиды в дозе 30 мг или выше (в пересчете на преднизолон) перорально продолжают назначать в течение 3 суток после стабилизации состояния и показателей ФВД. Лечение пероральными стероидами обычно продолжается 7–14 дней. Перед выпиской из стационара больному следует обязательно назначить ингаляционную стероидную терапию на несколько месяцев. Доза ингаляционных стероидов должна быть выше, чем до обострения («ступень вверх»). Показано наблюдение за состоянием больного амбулаторно. Необходимо провести образовательный курс.

Для успешной терапии обострений бронхиальной астмы важно обеспечить врача «скорой помощи» и стационара

спирометрами или пикфлоуметрами для определения ОФВ₁ или ПСВ.

Бригадам «скорой помощи», приемным отделениям клиник, пульмонологическим или аллергологическим стационарам необходимо иметь небулайзеры для ингаляций бета-2-агонистов и холинолитиков.

Теофиллины короткого действия (эуфиллин) не должны назначаться парентерально, если больной получает пролонгированные теофиллины.

Заключительный комментарий

С моей точки зрения (как практического врача) в этом многообещающем документе вообще не просматривается никакой стройной системы. Довольно странно, но самым главным в стандартах, почему-то, оказались пикфлоуметры и небулайзеры. Следуя логике составителей, осталось только порекомендовать каждому врачу, бригаде неотложной помощи и т.д. для полного комплекта иметь еще дополнительно сборник «стандартов». Ну а образно говоря, картину можно представить следующим образом: «стандарты» + пикфлоуметры + небулайзеры = реанимация и «полный контроль астмы». Кстати, сходная формула есть и у В.И. Ленина — по поводу коммунизма. А если серьезно говорить о настоящем стандарте лечения, то он должен не только декларировать, но и обеспечивать:

- 1) отсутствие всех симптомов болезни;***
- 2) отсутствие осложнений от проводимого лечения;***
- 3) отсутствие обострений заболевания;***
- 4) нормальную легочную функцию.***

Если такой стандарт появится, его не нужно будет утверждать приказом министра здравоохранения, ибо его внедрит в жизнь сама медицинская практика!

Тем не менее, в заключение следует сказать, что попытка систематизировать подход к лечению астмы (хотя и по навязанному западом довольно примитивному образцу) заслуживает всякого уважения. Может быть, следующая редакция «стандартов» будет более удачной.

Заключение

Итак, подводя итоги, можно сделать по крайней мере три принципиальных вывода.

1. Эволюция астмы самым тесным образом связана с прогрессирующим обструктивным синдромом.

2. Прогрессирование обструктивного синдрома при астме, в свою очередь, характеризуется не только количественными (снижение показателей ФВД), но и качественными (различными ответами на бета-2 и альфа-стимуляторы) изменениями в респираторном тракте.

3. Но самым тесным образом эволюция астмы связана с изменением бронхиального ответа на адреналин. Не будет преувеличением сказать, что **ЭВОЛЮЦИЯ АСТМЫ — ЭТО ЭВОЛЮЦИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА АДРЕНАЛИН.**

Ведь от дебюта болезни до ее трагического финала каждый новый этап в прогрессировании бронхиальной астмы связан с закономерным увеличением частоты вполне определенных реакций на альфа-стимуляцию адреналином, которые характерны именно для него. Тот факт, что эволюция бронхиальной обструкции при астме связана в первую очередь с изменением ответа на адреналин, имеет важное биологическое значение. Именно эндогенные катехоламины (адреналин и норадреналин), являясь **ЕСТЕСТВЕННЫМИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ РЕГУЛЯТОРАМИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ**, в начальный период заболевания оказывают бронхорасширяющее и противоотечное действие. Именно эндогенные катехоламины, циркулируя в крови, оказывают постоянное воздействие на патофизиологические механизмы астмы. И от того, насколько высока и постоянна их продукция, во многом зависит дальнейшее течение и прогноз заболевания.

Что касается экзогенно поступающих в организм синтетических симпатомиметиков, в частности, бета-2-агонистов (вентолина, беротека и пр.), то именно их высокая селективность и эпизодический характер применения не позволяют воздействовать на все патофизиологические механизмы бо-

лезни и тем самым препятствовать прогрессированию нарушений проходимости дыхательных путей.

Что же касается фармакологического тестирования, проводимого только с селективными бета-2-стимуляторами, то, как показали проведенные исследования, оно не позволяет в популяции одинаковых на первый взгляд субъектов выявлять все особенности формирования и эволюции бронхиальной обструкции.

Несмотря на различия в клинической картине астмы, эволюция обструктивного синдрома подчиняется вполне определенным закономерностям, а объективная ситуация не всегда соответствует субъективной оценке пациента или наблюдающего его врача. Именно эти закономерности определяют благоприятные и неблагоприятные периоды в жизни больного астмой, риск внезапной смерти, фатального приступа удушья, вероятность инвалидизации и прочие аспекты прогноза заболевания.

Становится совершенно очевидным ответ на вопрос: почему увеличивается смертность от астмы. Потому что при назначении лекарственной терапии практические врачи ориентируются в лучшем случае на количественные показатели функции внешнего дыхания (а в худшем — на показания пикфлоуметров), не замечая при этом, что ситуация изменилась качественно и требуются совершенно новые методы и подходы к лечению. Например: замена ингаляционных стероидов пероральными или, наоборот, пероральных отхаркивающих средств ингаляционными. При этом необходимо учитывать индивидуальные особенности заболевания, определяющие темпы прогрессирования бронхиальной обструкции.

По-видимому, есть и другая причина: в связи с изменением образа жизни городского населения, ухудшением экологической ситуации и увеличением частоты острых респираторных заболеваний эволюция астмы протекает значительно быстрее. А широкая доступность противоастматических средств и стремление многих пациентов заниматься самостоятельным лечением только усугубляют эту ситуацию. В этой связи

можно предполагать, что заболеваемость и смертность от астмы (особенно показатели внезапной смерти) будут в дальнейшем повышаться, проявляясь большими волнами внезапной смерти.

И СУЩЕСТВУЮЩИЕ «СТАНДАРТЫ» ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕ ПОМОГУТ ЭТОГО ИЗБЕЖАТЬ!

Несомненно, что многие аспекты, не рассмотренные в рамках проведенных исследований (влияние физической нагрузки, профессиональных вредностей, сенсбилизации к различным аллергенам и др.), также оказывают в той или иной мере влияние на темпы прогрессирования бронхиальной обструкции при астме. Задачей предлагаемой читателю книги не являлась детализация всех особенностей этой интересной проблемы и они ждут еще своего исследователя. Однако можно с уверенностью утверждать, что исследования астмы с позиций законов ее эволюции выявят еще немало интересных фактов в этой актуальной проблеме.

АСТМА — САМЫЙ ДЕРЗКИЙ ВЫЗОВ, БРОШЕННЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ ПРИРОДОЙ. И ДОСТОЙНО ОТВЕТИТЬ НА ВЫЗОВ ЭТОЙ БОЛЕЗНИ МОЖНО. НО ТОЛЬКО ЗНАЯ И УЧИТЫВАЯ ЗАКОНЫ ЕЕ ЭВОЛЮЦИИ.

В заключение автор приносит искреннюю благодарность фирмам «VITALOGRAPH LTD.» и «COSMED», предоставившим свои спироанализаторы для проведения работы, а также президенту фирмы «MONNALISA» Piero Jacomoni за финансовую поддержку проводимых исследований, без которой эта работа не осуществилась бы. Большой и неоценимый вклад в проведении всех исследований и редактировании книги оказала Ирина Викторовна Луничкина, которой автор также выражает свою личную глубокую признательность.

Автор будет благодарен за отзывы на эту книгу, которые следует присылать по адресу: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 28, а/я 23.

С уважением ко всем читателям, В. Солопов

Литература

1. Солопов В.Н., Колганова Н.А., Резников И.И. и др. Со–держание лизоцима и реологические свойства мокроты у больных хроническим бронхитом. Тер. архив, 1986, № 4, с. 57–59.
2. Солопов В.Н. Мукоцилиарный транспорт у больных об–структивными заболеваниями легких (Диагностика нарушений и принципы их коррекции). Автореф. дисс. канд. мед. наук, М., 1987.
3. Чучалин А.Г., Солопов В.Н., Колганова Н.А., Плиско Л.Ф. Влияние ласольвана на реологические свойства мокроты. Клин. мед., 1987, № 3, с. 52–54.
4. Солопов В.Н., Колганова Н.А., Чучалин А.Г. Современная бронхолитическая и отхаркивающая терапия у больных хро–ническими неспецифическими заболеваниями легких. Тер. архив., 1987, № 12, с. 96–99.
5. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Мукоцилиарный транспорт при хроническом бронхите. Сов. мед., 1987, № 10, с. 3–6.
6. Солопов В.Н., Колганова Н.А., Чучалин А.Г. Эндоброн–хиальная отхаркивающая терапия при хроническом бронхите. Сов. мед., 1988, № 2, с. 83–86.
7. Солопов В.Н., Колганова Н.А. Влияние ласольвана на мукоцилиарный транспорт у больных с хроническими неспе–цифическими заболеваниями легких. Клин. мед., 1988, № 3, с. 45–47.
8. Солопов В.Н., Резников И.И., Чучалин А.Г. Роль серосо–держащих соединений в патогенезе и лечении хронических неспецифических заболеваний легких. Клин. мед., 1988, № 6, с. 60–63.
9. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Эндобронхиальная терапия у больных хроническим бронхитом. Клин. мед., 1988, № 7, с. 33–36.
10. Солопов В.Н., Луничкина И.В., Плиско Л.Ф., Колганова Н.А. Влияние мукодина на показатели мукоцилиарного транспорта. Тер. архив, 1988, № 12, с. 55–57.

11. Солопов В.Н. Комплексная ингаляционная программа коррекции обструктивного синдрома у больных ХНЗЛ. В кн.: Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи. Изд. Саратовского ун-та. Саратов, 1988, с. 113–115.

12. Солопов В.Н. Развитие представлений о системе мукоцилиарного транспорта. Тер. архив, 1989, № 3, с. 58–62.

13. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Нарушения экспекторации и бронхиальная обструкция. М.: Пульмонолог, 1989.

14. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Нарушения экспекторации у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Клин. мед., 1990, № 5, с. 60–64.

15. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Патогенетические варианты обструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой. Клин. мед., 1990, № 6, с. 77–81.

16. Солопов В.Н., Луничкина И.В. Новые аспекты применения адреномиметиков в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Клин. мед., 1991, № 2, с. 55–58.

17. Солопов В.Н., Догадкина С.Б. Механизмы гиперреактивности бронхиального дерева у здоровых лиц. В кн.: Астма и больной. М.: Пульмонолог, 1992.

18. Солопов В.Н. Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает. М., 1992.

19. В. Солопов. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы. Врач, 1993, № 9, с. 12–16.

20. В. Солопов. Внезапная смерть при бронхиальной астме (взгляд на проблему). Врач, 1994, № 4, с. 38–41.

21. Solopov V.N., Reznikov I.I., Lunichkina I.V. Non-conventional approaches to sputum investigations in patients with COPD. Eur. Resp. J. V. 3, Suppl. 10: p. 241.

22. Solopov V.N., Lunichkina I.V. Expectoration disturbances in patients with COPD. Eur. Resp. J. V. 3, Suppl. 10: p. 420–421.

23. Solopov V.N., Lunichkina I.V. Expectoration disturbances and bronchial obstruction. Respiration, 1991, V. 58, N 5–6, p. 287–293.

Указатель медицинских терминов

АГОНИСТ (бета-2-, альфа-агонист и пр.) — стимулятор соответствующих рецепторов.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ — связанный с действием медиатора адреналина (норадреналина) или ему подобных веществ.

АНТИГИСТАМИННЫЕ (препараты) — лекарственные средства, предотвращающие повреждающее действие гистамина — одного из главных медиаторов воспаления при астме. В основе механизма их действия лежит конкурентное связывание гистаминовых рецепторов.

БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ — нарушение проходимости бронхов (уменьшение их просвета), связанное с различными патофизиологическими механизмами. Механизмы обструкции делятся на обратимые: спазм гладкой мускулатуры бронхов, воспаление и отек слизистой бронхов, закупорка (обтурация) просвета бронхов слизью; и необратимые: деформация и склероз мелких бронхов, фибропластические изменения стенки бронхов и пр.

БРОНХОДИЛАТИРУЮЩЕЕ (действие) — действие, связанное с расслаблением гладкой мускулатуры бронхов или уменьшением отека слизистой оболочки, приводящее к улучшению проходимости дыхательных путей.

БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ — пароксизмальное нарушение бронхиальной проходимости, вызванное различными причинами. Бронхоконстрикция может развиваться вследствие спазма бронхиальной мускулатуры; быстро нарастающего отека слизистой, например, при анафилактическом шоке. В ряде случаев бронхоконстрикция носит смешанный характер: передвижение слизистых пробок в просвете бронха вызывает рефлекторный бронхоспазм.

БРОНХОСПАЗМ — нарушение проходимости бронхов, связанное со спазмом их гладкой мускулатуры. Степень спазма можно выявить при проведении спирометрического фармакологического тестирования с бета-2-стимуляторами.

ГИПЕРПЛАЗИЯ — увеличение размеров клеток или их количества в тканях органа. Увеличение размера секреторной железы или органа.

ДОЛЖНЫЕ ВЕЛИЧИНЫ (показателей функции внешнего дыхания) — рассчитываемые по определенным формулам показатели, отражающие условную норму для данного пациента. В зависимости от конкретных формул, предложенных различными авторами, эти величины определяются с учетом возраста, роста, веса, пола и этнических особенностей человека.

ИЗОТОНИЧЕСКИЙ (раствор) — раствор, осмотическое давление которого равно осмотическому давлению плазмы крови. Изотоническим является, в частности, 0,9% раствор натрия хлорида (физиологический).

ИНФИЛЬТРАЦИЯ (клеточными элементами) — проникновение и накопление различных клеток в ткани органов.

КАНДИДОЗ — поражение кожи и слизистых оболочек, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

КАТЕХОЛАМИНЫ — общее название соединений, близких по структуре к адреналину и некоторым его биологическим аналогам.

КОЛЛАПС — остро развивающаяся сосудистая недостаточность, характеризующаяся падением сосудистого тонуса, артериального давления и гипоксией головного мозга с потерей сознания.

КОМА — состояние, характеризующееся глубокой потерей сознания, отсутствием рефлексов на внешние раздражения и расстройством жизненно важных функций организма.

МЕДИАТОР (передатчик, посредник) — биохимическое соединение, участвующее в реализации какой-либо специфической функции. Например, ацетилхолин и норадреналин участвуют в передаче нервных импульсов. Гистамин — медиатор, участвующий в развитии аллергического воспаления.

НЕБУЛАЙЗЕР (распылитель) — устройство для распыления с помощью подаваемого компрессором воздуха различного рода лекарственных растворов. Используется в основном для распыления и ингаляции бронхорасширяющих препаратов.

ОБТУРАЦИЯ (бронхов) — нарушение проходимости бронхов, связанное с закупоркой их просвета слизью. Обтурация бронхов слизью, в отличие от их спазма, развивается, как правило, медленно и не носит пароксизмального (внезапного) характера. Обтурация может быть связана и с другими причинами, например перекрыванием просвета бронха опухолью или инородным телом.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ (прием лекарств) — прием лекарств внутрь через рот.

РЕЦЕПТОР — специфическая клеточная структура, при возбуждении которой орган или составная часть органа (гладкая мускулатура, железы, вырабатывающие какие-либо секреты и пр.) выполняют присущие им функции. Возбуждение рецептора наступает в результате соединения с ним специфического медиатора. Каждому типу рецепторов соответствует свой медиатор (как ключ замку). К наиболее изученным рецепторам относятся холинергические, адренергические, гистаминовые.

РИНОСИНУСОПАТИИ — заболевания полости носа и придаточных пазух, вызванные различными причинами, в том числе и аллергическими.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ (действия) — избирательность действия фармакологического препарата в отношении только определенных рецепторов.

СИМПАТОМИМЕТИКИ — адреналин (норадреналин) и все его синтетические аналоги, применяющиеся в качестве фармакологических препаратов — стимуляторов адренорецепторов.

СИНДРОМ — совокупность ряда симптомов и патологических механизмов, определяющая частично или полно клиническую картину болезни.

СТЕРОИДЫ (стероидные гормоны) — обширная группа биологически активных соединений — производных циклопентанофенантрена, образующихся в организме. Синтетические аналоги стероидов используются в качестве лекарственных препаратов самого различного назначения. В тексте

книги под термином «стероиды» имеются в виду глюкокортикостероиды (преднизолон и пр.), используемые в качестве противовоспалительных средств.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНГАЛЯТОР — устройство для распыления лекарственных растворов и введения их в дыхательные пути. В отличие от небулайзера (компрессорного ингалятора), обладает высокой производительностью (до 4–6 мл/мин) и генерирует при этом мелкодисперсные частицы аэрозоля размером 1–5 микрон.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ — связанный с действием медиатора ацетилхолина или ему подобных веществ.

ЭКСПЕКТОРАНТЫ (или отхаркивающие) — препараты, улучшающие экспекторацию (выведение мокроты из дыхательных путей).

Оглавление

От автора	5
В. Недогонов. Кислородное голодание	6
Предисловие	13

ЧАСТЬ I. ПОЧЕМУ ПОГИБАЮТ АСТМАТИКИ?

Глава 1. Патологическая анатомия смерти от астмы	19
Глава 2. Слизеобразование в бронхиальном дереве в норме и патологии	26
Глава 3. Методы исследования эффективности очищения бронхов.....	32

ЧАСТЬ II. НАРУШЕНИЯ ЭКСПЕКТОРАЦИИ И БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Глава 1. Новый подход к оценке эффективности бронхиального очищения	35
Глава 2. Эффективность отхаркивающих средств	44
Глава 3. Классификация нарушений экспекторации.....	51
Глава 4. Нарушения экспекторации при астме	56

ЧАСТЬ III. ЭВОЛЮЦИЯ АСТМЫ: АДРЕНАЛИН СПАСАЕТ, АДРЕНАЛИН УБИВАЕТ

Глава 1. О поставленной задаче, методах ее решения и обследованном контингенте	73
Глава 2. Чем же различались обследованные астматики?	79
Глава 3. Два подхода к лечению — пероральный и ингаляционный.....	93
Глава 4. Эволюция астмы — эволюция бронхиального ответа на адреналин	104

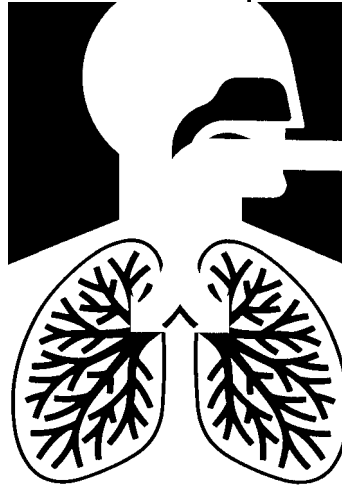
ЧАСТЬ IV. «СЛАБАЯ» БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ», ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ТЕОРИЯ СЦЕНТИВАНИ

Глава 1. «Физиологический» бронхоспазм как основа поддержания бронхиального тонуса и возникновения первичной гиперреактивности	125
Глава 2. Выбор субъектов для обследования: здоровые или больные? Программа исследования.....	129
Глава 3. Природа и частота первичной гиперреактивности	132

ЧАСТЬ V. АНАЛИЗ «ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ...»
И «СТАНДАРТОВ» ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ

Глава 1. «Консенсус»: что было до него и что изменилось после него?	139
Глава 2. «Стандарты», проблема ранней диагностики и объективности	145
Глава 3. «Стандарты» и «контроль астмы»	151
Глава 4. «Национальные» программы по борьбе с астмой — экономический тупик	156
Глава 5. Осложнения «стандартного» лечения и безопасные медицинские технологии	160
Глава 6. Анализ «стандартов» по лечению астмы	164
Заключение	196
Литература	199
Указатель медицинских терминов	201

«Астма–серия»



Книги
д-ра В. Солопова

Виктор Николаевич Солопов

АСТМА. ЭВОЛЮЦИЯ БОЛЕЗНИ

Научный редактор И.В. Луничкина
Художники И.А. Королева, И.Б. Аваева
Корректор С.В. Тихоненкова

Изд. лиц. № 064634 от 13.04.96
Формат 70 x 100 ¹/₁₆

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1. Тираж 2 500 экз.
Усл. печ. л. 13,0. Заказ №

Типография ОАО «Внешторгиздат»
127576, Москва, Илимская ул., 7