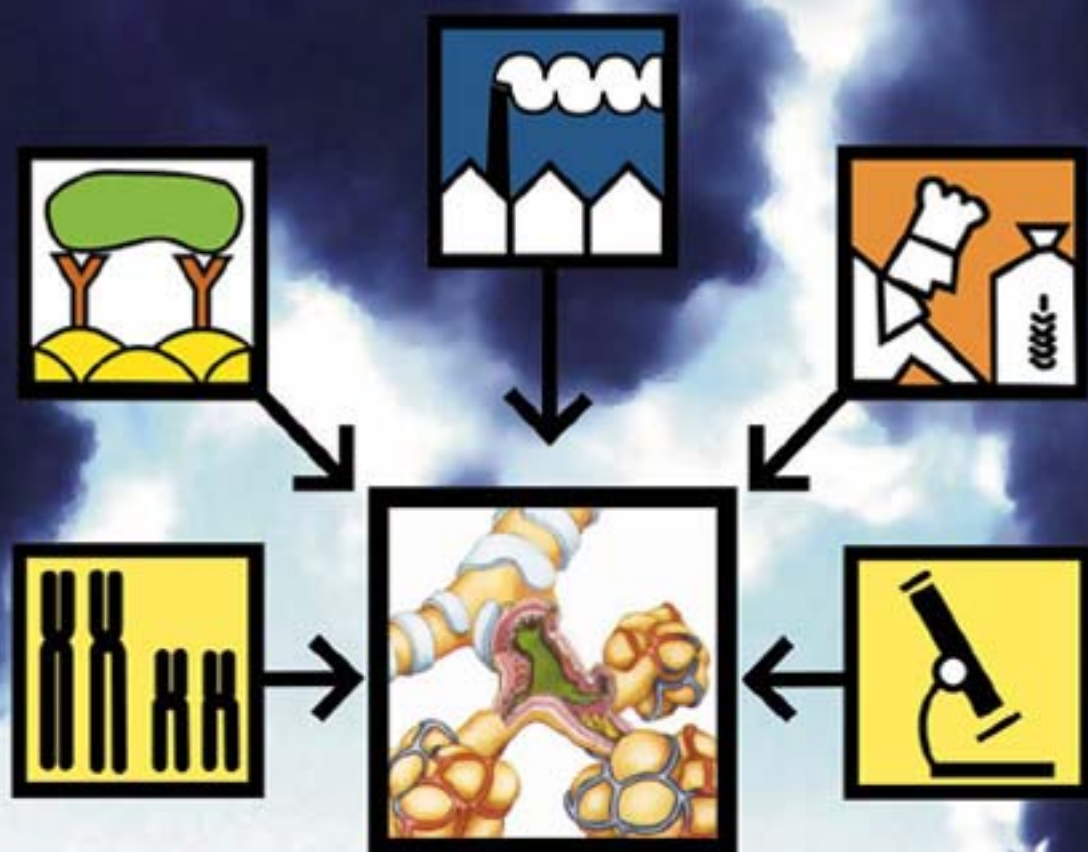


В.Н. СОЛОПОВ



**АСТМА
ИСТИННАЯ
ПРИЧИНА
БОЛЕЗНИ**

В. Н. Солопов

АСТМА

ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ

Аллергия, как причина астмы, — не более чем миф!

Москва 2006

ББК 54.12

С60

УДК 616.248–092

Солопов В.Н.

С60 Астма. Истинная причина болезни. — М.: «Астма–Сервис»
2006. — 120 с.

Электронная версия

Утверждения об аллергической природе бронхиальной астмы, к сожалению, не дают ответа на вопрос: почему у многих клинически здоровых людей тесты на аллергию положительные, а у многих астматиков — отрицательные? Практическое применение положения о ведущей роли воспаления аллергической природы при астме породило другую проблему: дозы назначаемых стероидов непрерывно растут, а ситуация в целом не только не улучшается, а даже усугубляется. По-видимому, изначально болезнь имеет другую причину, при которой воспаление — следствие, а атопия — маркер, указывающий на возможность формирования или наличия астмы. Что же является истиной причиной болезни, читатель узнает из этой книги.

ББК 54.12

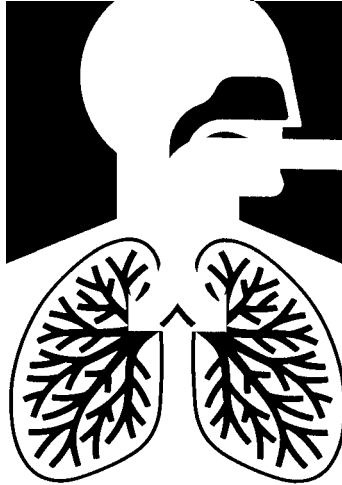
Техническое содействие — компания «Консультант Плюс»

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

Электронная версия

© В. Н. Солопов, 2006

«Астма–серия»



Книги
д-ра В. Солопова



Солопов Виктор Николаевич — инженер–химик и врач–пульмонолог, кандидат медицинских наук. Автор нескольких изобретений в области диагностики и лечения легочных заболеваний. Написал более 50 научных трудов, опубликованных в России и за рубежом. В 1988 г. организовал собственный медицинский центр «Пульмонолог» и стал независимым исследователем. В.Н. Солопов — автор оригинальной теории эволюции астмы, раскрывающей причины повышения заболеваемости, смертности, в том числе внезапной смерти от этого заболевания. Разработал эффективную технологию лечения астмы с помощью ультразвуковых ингаляций. Написал несколько книг об астме для врачей и больных, наиболее известными из которых стали «Астма. Как вернуть здоровье» и «Астма. Эволюция болезни». В настоящее время руководит медицинским центром «Астма–Сервис».

Предисловие

Уважаемые коллеги — читатели!

Я не случайно выбрал обращение «коллеги», ибо эта книга предназначена именно вам — моим коллегам по профессии — врачам и научным сотрудникам. Читателями моих предыдущих книг: «Астма. Как вернуть здоровье», «Астма. Эволюция болезни» могли быть и больные, и врачи самого различного профиля. Предлагаемая книга предназначена для врачей и исследователей, специализирующихся в области астмологии.

Я не боюсь показаться некорректным, употребляя термин «астмология», поскольку в последние годы он получил свое законное право на существование. Достаточно привести для примера руководство, выпущенное более 10 лет назад, — «Методы исследования в астмологии» (Methods in Asthmology. L. Allegra, P.C. Braga, R.D. Negro (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993).

Этот термин, конечно, родился не случайно: на сегодняшний день, как известно, астма — одно из самых распространенных заболеваний органов дыхания. Растет не только заболеваемость и смертность от астмы. Она существенно «помолодела» в последние десятилетия и стала протекать значительно тяжелее. Пожалуй, именно поэтому, астма — одна из немногочисленных нозологических форм, по имени которой и сформировалось новое направление современной медицины. В то же время исследования этой распространенной и одновременно «загадочной» болезни проводятся специалистами самых различных отраслей знаний: клиницистами, биохимиками, аллергологами, иммунологами, патофизиологами, фармакологами и даже представителями немедицинских специальностей: математиками, физиками и химиками. Кажется порой, что не осталось ни одного аспекта этой проблемы, которому бы не посвящались научные исследования. И, тем не менее, современные знания об астме и продукт этих знаний — предлагаемые подходы к ее лечению — не приносят долгожданного результата. Почему же это происходит? По-

видимому, причина этого кроется в том, что астма, являясь самостоятельной нозологической единицей в группе хронических неспецифических заболеваний легких, в то же время находится как бы на «стыке» различных медицинских дисциплин: терапии, пульмонологии, иммунологии, патофизиологии, биохимии и других. Нередко, читая объемные зарубежные руководства по астме с большим количеством авторов, ловишь себя на мысли, что материал излагается на разных языках: клиницист не понимает биохимика, тот, в свою очередь, не понимает иммунолога, педиатра, патофизиолога и т.д. Эти книги напоминают скорее сборники разрозненных глав — публикаций по отдельным аспектам астмологии, не связанных единой теоретической и практической концепцией. Поэтому, для врача общей практики и специалиста-пульмонолога польза от подобных изданий минимальна: медик без специальной подготовки не в состоянии разобраться в сложных иммунологических, биохимических, патофизиологических и других вопросах, не связанных с конкретной практикой. Образно говоря, проблема астмы на сегодняшний день — это рассыпавшаяся на отдельные фрагменты мозаика, которую никак не удастся собрать воедино, чтобы восстановить изображение в целом.

И несмотря на то, что за последние десятилетия патофизиология астмы изучена кропотливо и педантично вплоть до клеточного и молекулярного уровней, клиницистами предложены многочисленные подходы к лечению этого заболевания, а фармакологами — десятки и сотни новых лекарственных препаратов, результаты этих усилий минимальны. Подтверждением этого служат все более и более тревожные данные эпидемиологических исследований. В этой книге я сделал попытку проанализировать фактический материал, накопленный за последние десятилетия и, разложив его в нужной последовательности, воссоздать единую картину трагедии под названием «астма», жертвами которой ежегодно становятся миллионы людей.

Моя задача существенно облегчается тем, что большинство исследований, отражающих последний пересмотр взглядов на

эту проблему, использовано при составлении «основополагающего» документа сегодняшнего дня под названием «GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION». NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2002. Русский перевод этого документа (ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ., М.: Атмосфера, 2002) я и использовал в работе над своей новой книгой.

Хочу сразу же сказать, что предлагаемая книга — не популярное изложение отдельных глав «Глобальной стратегии...» с моими комментариями, а синтез собственных данных с общеизвестными, устоявшимися научными представлениями и фактами. «Глобальную стратегию...» я цитирую исключительно из соображений использования официального документа, которым руководствуются сегодняшние теоретики и практики в большинстве стран. К тому же, все основные его положения базируются на проведенных научных исследованиях с соответствующими публикациями и ссылками на них. Ну а сомневаться в тщательности и добросовестности большинства проведенных исследований у меня нет оснований. Другой вопрос — как их интерпретировать? Раздумывая именно об этом, я и попытался написать руководство, не включающее, а объединяющее и объясняющее большинство научных данных. Мои же собственные данные, как мне кажется, и сыграли роль «цемента», с помощью которого из отдельных фрагментов и «сложилась» та самая «мозаика», с которой я и сравнил проблему астмы. Насколько это удалось, судить не мне, а вам. Является ли моя концепция истиной, покажет дальнейшая практика, ибо она и есть единственный арбитр в любом научном споре.

И последнее: эта книга предназначена не только иммунологам, аллергологам или пульмонологам. Эта книга написана для всех врачей, которых интересует проблема астмы. По опыту предыдущих публикаций (например, «Астма. Эволюция болезни», М., 2001) я увидел, что даже больные-астматики, имеющие высшее образование (биологическое, биохимиче-

ское, математическое и пр.), с удовольствием прочли и поняли многое из того, что могли бы, казалось, и не понять. С чувством большой признательности я выслушивал и читал их отзывы, пожелания и замечания.

Именно поэтому, специальные вопросы, касающиеся в основном проблем иммунологии и воспаления, мне пришлось излагать в максимально простой, я бы даже сказал, популярной форме, ибо без их изложения мне не удалось бы сформулировать основную идею: а в чем, все-таки заключается истинная причина бронхиальной астмы? Я акцентировал внимание на тех явлениях, которые, на мой взгляд, казались более существенными для обсуждения предлагаемой проблемы. Поэтому, несомненно, многие более тонкие и интересные для специалистов вопросы оказались вне рамок этого труда. Наверняка, в изложении некоторых из них, кто-то найдет неточности или некую небрежность изложения. По-видимому, это — издержки моего образования — инженера-химика и врача-пульмонолога, которому некоторые вопросы показались не столько значимыми, чтобы их освещать очень подробно. Поэтому, любые конструктивные критические замечания или дополнения я приму с большой благодарностью.

ЧАСТЬ I. GINA 2002: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

В настоящее время основным теоретическим и практическим руководством по бронхиальной астме в международном масштабе является доклад «ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ». Пересмотр 2002 г. Пер. с англ., М.: Атмосфера, 2002 (а также его предшествующая редакция 1995 г.). Именно поэтому, на нем основаны все российские (детские и взрослые) «национальные» программы по борьбе с астмой, стандарты по лечению и методические пособия для врачей. Помимо этого, доклад, именуемый нередко GINA 2002, излагает и единственную общепризнанную научную трактовку этой болезни. Поэтому, попробуем провести анализ основных положений этого документа и определить ключевые понятия в проблеме астмы. ***Обобщенные комментарии и выводы к соответствующим главам и разделам будут выделены жирным курсивом.***

Глава 1. Бронхиальная астма — серьезная проблема современной медицины

Уже в предисловии к докладу GINA 2002 читаем: «Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире подвержены этому хроническому заболеванию дыхательных путей, которое может быть тяжелым и подчас даже смертельным... Распространенность БА возрастает повсеместно, особенно среди детей...». Действительно, посмотрим на некоторые данные, приведенные в таблице 2–2 на с. 25 (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, GINA 2002 приводит цифры более чем 10–20 летней давности. По-видимому, за послед-

ние 10–20 лет ситуация не улучшилась, а, скорее всего, ухудшилась, ибо в таком случае составители доклада непременно сообщили о позитивных изменениях в статистике.

Таблица 1

**Изменения в распространенности БА среди детей и взрослых
(в % исследуемой популяции) по данным доклада GINA 2002**

Страна	Год исследования	Диагностированная БА
ДЕТИ		
Австралия	1982	12,9
	1992	19,3
Новая Зеландия	1975	26,2
	1989	34
Англия	1989	10,2
	1994	19,6
ВЗРОСЛЫЕ		
Австралия	1981	9,0
	1990	16,3
Бельгия	1978	2,4
	1991	7,2
Финляндия	1975	2,0
	1990	3,0

Но, тем не менее, далее говорится: «На протяжении двух последних десятилетий мы были свидетелями многих научных достижений, которые улучшили наше представление о БА и предоставили новые возможности для ее эффективного лечения» (с. 11). Ну что же, по-видимому, надо же хоть как-то оправдать вложения спонсоров программы GINA 2002.

Итак, уже в предисловии доклада «Глобальная стратегия...» (GINA 2002) признается серьезность проблемы астмы, и при этом объявляется о появлении новых возможностей для ее эффективного лечения. В таком случае, почему астма в тяжелых случаях приводит к смертельным исходам?

Может быть, смертельные случаи от астмы носят единичный характер? Проанализируем данные таблицы 2–4 на с. 27 (табл. 2).

Что же следует из данных приведенной таблицы? Во-первых, частота распространенности тяжелой астмы достаточно высока — 2–10% от общей популяции астматиков, и можно вполне согласиться с тезисом о том, что проблема носит действительно серьезный характер.

Таблица 2

Сравнение частоты смертности от БА с частотой распространенности тяжелой БА в 12 странах

Страна	Распространенность тяжелой БА	Частота смертности от БА	Отношение
Австралия	8,3	0,86	0,10
Канада	8,0	0,25	0,03
Англия и Уэльс	8,7	0,52	0,06
Финляндия	3,1	0,21	0,07
Франция	2,8	0,40	0,14
Италия	2,0	0,23	0,12
Япония	2,1	0,73	0,35
Новая Зеландия	8,0	0,50	0,06
Швеция	2,0	0,12	0,06
США	10,0	0,47	0,05
Зап. Германия	5,0	0,44	0,08

Во-вторых, смертность среди этих больных достигает 35%! И примечание в конце таблицы на с. 27 о том, что «данные по смертности и распространенности для одной и той же возрастной группы недоступны» в принципе ничего не меняет, а только подтверждает утверждение о том, что «бронхиальная астма (БА) является тяжелым хроническим заболеванием дыхательных путей и представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах мира. БА поражает людей всех возрастов, может носить тяжелый характер и подчас приводит к летальному исходу» (с. 12).

Возможно, поэтому тезис о том, что «мы (наверное, имеются ввиду члены комитета GINA. — авт.) были свидетелями многих научных достижений, которые улучшили наше представление о БА и предоставили новые возможности для ее эффективного лечения» на с. 11 далее подменяется совершенно противоположным высказыванием: «Несмотря на усилия по

улучшению оказания помощи больным БА, предпринятые в течение последнего десятилетия, большинство пациентов не получило пользы от достижений в этой области» (с. 12).

Составители доклада списывают это на то, что «большая часть пациентов с БА во всем мире проживает в регионах с неадекватными медицинскими мощностями и скудными финансовыми ресурсами» (с. 13). Но в перечне стран с самой высокой частотой встречаемости симптомов астмы за последние 12 мес. (по-видимому, с 2001 по 2002 г.), первые места занимают те, которые вряд ли можно отнести к регионам с «неадекватными медицинскими мощностями и скудными финансовыми ресурсами» (рис. 2–1, с. 24).

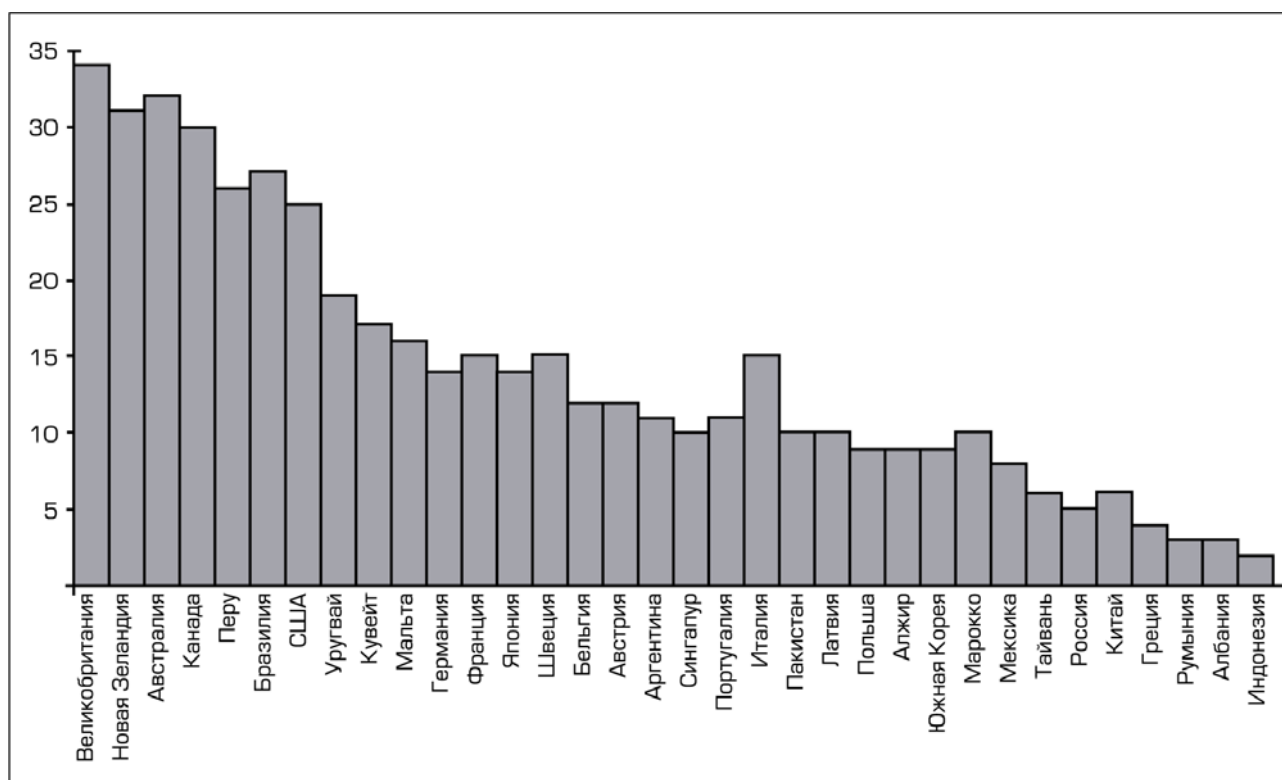


Рис. 1. Распространенность симптомов астмы в некоторых странах по данным доклада GINA 2002

Как видно из этого списка (рис. 1), первые места по распространности симптомов астмы (сравнимой разве что с эпидемией!) занимают Великобритания, Новая Зеландия, Австралия, Канада, Перу, Бразилия, США, Уругвай, Кувейт, Мальта, Германия и др.

Причем в докладе отмечается, что «возрастание смертности в результате БА, скорее всего, не объясняется случаями гипердиагностики БА и что возможна недооценка действительной частоты смертности от БА...» (с. 27). Далее выдвигается несколько гипотез «для объяснения того, почему в большинстве стран не удалось снизить смертность от БА...

- Утяжеление БА. С ростом тяжести БА увеличивается количество пациентов с риском смерти от БА.
- Отсутствие успеха от лечения...
- Реакции на лекарственные препараты для лечения БА...» (речь идет о бета-2-адреномиметиках, якобы ответственных за эпидемии внезапных смертей. — авт.).

Таким образом, из представленных данных можно сделать только один вывод: десять лет спустя (с момента выхода первого доклада) комитет экспертов GINA 2002 публично подтверждает то, что не в состоянии контролировать ситуацию! Растет не только заболеваемость, но и смертность от астмы.

О возможности тяжелого течения и смертельных исходов от астмы говорится и в определении болезни: «обострения БА (приступы или усугубления симптомов БА и функции легких) могут развиваться стремительно или постепенно. Однако, в обоих случаях обострения могут быть тяжелыми и даже приводить к смерти при отсутствии эффективного лечения» (с. 15). Каким же видится современное представление патофизиологических проблем астмы в докладе GINA 2002?

Глава 2. Определение болезни и патологические процессы при бронхиальной астме

Основные положения доклада GINA 2002, определяющие патогенез бронхиальной астмы, можно представить следующим образом:

- бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей;
- воспаление дыхательных путей приводит к их гиперреактивности и бронхиальной обструкции;
- основным предрасполагающим фактором развития астмы является атопия, т.е. «выработка избыточного количества антител IgE как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды» (с. 15).

В определении сущности болезни GINA 2002 высказывается весьма противоречиво. С одной стороны, она утверждает следующее: «было предпринято много попыток для определения БА в аспекте ее влияния на функцию легких — т.е. наличия бронхиальной обструкции, ее обратимости и гиперреактивности дыхательных путей... Однако, эти попытки были малоэффективными из-за отсутствия понимания механизмов, вызывающих БА» (с. 15). С другой стороны, здесь же она подчеркивает, что бронхиальная астма «является хроническим заболеванием дыхательных путей, отражающимся в изменяющихся по выраженности симптомах и бронхиальной обструкции в течение определенного времени» (с. 15). То есть, на протяжении болезни выраженность клинических проявлений может быть различной.

А развернутое определение болезни выглядит следующим образом: «Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей... Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изме-

няющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения» (с. 15).

Но из этого тезиса абсолютно логично следует вывод, что основой всех клинических проявлений астмы является бронхиальная обструкция.

Проанализируем, как же GINA 2002 определяет сущность этих процессов, но только не в описательном, а логическом порядке. И поскольку «БА rozpoзнается по повторяющимся эпизодам БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (выделено мною. — авт.), которые обычно обратимы либо спонтанно, либо под влиянием терапии» (с. 15), начнем именно с нее.

2.1. Механизмы формирования обструкции при астме

В формировании бронхиальной обструкции основное значение придается четырем патологическим процессам: 1) спазму бронхиальной мускулатуры, 2) отеку стенки бронха, 3) хронической обтурации бронхиального просвета слизью и 4) ремоделированию стенки бронха (рис. 2).

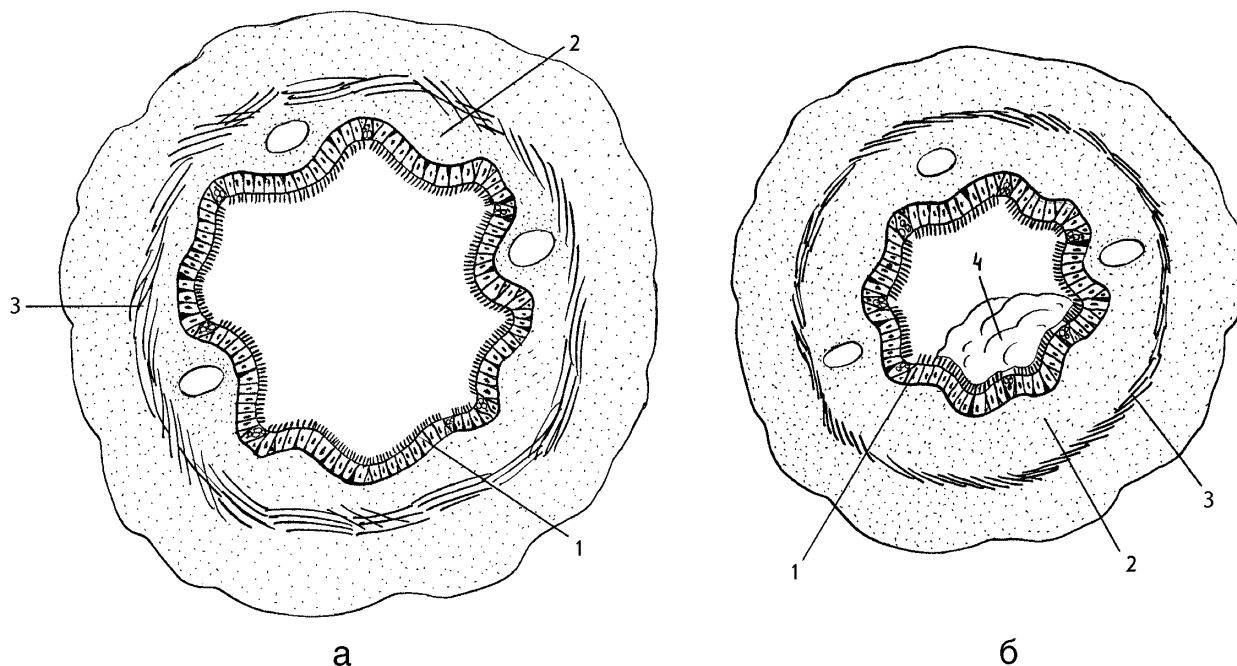


Рис. 2. Бронх на поперечном разрезе: а — нормальный; б — при астме; 1 — слизистая, 2 — подслизистая и 3 — мышечная оболочки, 4 — слизистая пробка

Указывается, что все формы (механизмы. — *авт.*) обструкции «связаны с воспалительной реакцией в бронхах». Далее начинается, мягко говоря, терминологическая путаница. Помимо понятия «обструкция» в докладе GINA 2002 используется термин «бронхоконстрикция», который в основном ассоциируется у авторов с острым бронхоспазмом, а механизм последнего «различается в зависимости от раздражителей» (с. 19). «Многие из них (раздражителей. — *авт.*) могут вызывать острый бронхоспазм, например, вдыхание аллергенов; физическая нагрузка, холодный воздух, пары, химикаты и сильные эмоциональные нагрузки, такие как плач и смех. Действие этих факторов объясняется комбинацией прямого бронхоконстрикторного воздействия, высвобождения медиаторов из воспалительных клеток, стимулированного цитокинами, а также возбуждением локальных и центральных рефлексов» (с. 20). При этом так и остается совершенно неясным конкретный механизм, приводящий к обструкции — высвобождение медиаторов, воспалительный процесс или гиперреактивность. Но вне зависимости от вызывающих его механизмов «острый бронхоспазм, как форма обструкции, быстро снимается с помощью ингаляционного бронхолитика, например, бета-2-агониста короткого действия» (с. 20).

Отек стенки бронха рассматривается как следствие воспалительного процесса. «Этот компонент БА является сходным с сужением просвета дыхательных путей, которое обычно возникает в течение 6–24 ч после поступления аллергена в дыхательные пути и рассматривается как поздняя астматическая реакция» (с. 20). Кроме того, утверждается, что «бронхолитические препараты могут оказывать некоторое действие на этот тип обструкции (отек стенки бронха. — *авт.*), однако эффективны противовоспалительные препараты, особенно ГКС» (с. 20).

Поскольку представление о противовоспалительном действии бронхорасширяющих средств (имеются ввиду бета-2-агонисты) представляется сомнительным, запомним это положение на будущее, чтобы прояснить их роль.

Первые три формы обструкции в той или иной мере обратимы под влиянием противовоспалительной терапии, хотя подчеркивается, что удаление слизистых пробок из периферических дыхательных путей «представляет сложную лечебную задачу» (с. 20). На рис. 2 представлены эти формы (хотя, более корректно было бы назвать их механизмами) бронхиальной обструкции.

Что касается ремоделирования (перестройки) бронхов, то этот процесс связан с инфильтративными и пролиферативными процессами и приводит к необратимой бронхиальной обструкции (с. 62).

2. 2. Астма и гиперреактивность дыхательных путей

Гиперреактивность (повышенную реактивность. — *авт.*) дыхательных путей (бронхов) доклад GINA 2002 определяет как «повышение бронхоконстрикторного ответа на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов...», а «ключевым ее фактором является воспаление» (с. 18). Далее, после определения понятия гиперреактивности, снова начинается путаница. С одной стороны, ключевое положение, культивируемое докладом GINA 2002, формулируется следующим образом: «Гиперреактивность дыхательных путей и острая бронхиальная обструкция — два основных проявления нарушенной функции легких» (с. 17). С другой стороны, утверждается, что «гиперреактивность может сочетаться с БА, но не обязательно определять ее наличие» (?!). То есть подразумевается, что гиперреактивность бронхов может и не быть проявлением бронхиальной астмы (а существовать сама по себе), хотя и является, по утверждению составителей доклада, следствием воспаления в дыхательных путях! Но воспаление — это уже патологический процесс! В таком случае о какой патологии в легких идет речь? Авторы доклада об этом умалчивают.

Далее следует еще более интересное положение: «Гиперреактивность дыхательных путей на гистамин, протекающая без симптомов, является фактором риска для БА... Однако, до сих пор не выяснено, развивается ли гиперреак-

тивность дыхательных путей до развития симптомов БА, одновременно с ними или после развития симптомов БА. Интересно, что гиперреактивность дыхательных путей, протекающая без симптомов, связана с воспалением и перестройкой дыхательных путей..., что говорит о том, что воспаление дыхательных путей может предшествовать развитию БА» (с. 38).

Этому утверждению противоречит ранее приведенное положение: «Однако, даже при отсутствии симптомов и очевидного ограничения воздушного потока БА продолжает существовать в форме легкого воспаления дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей» (с. 21). Становится совершенно непонятным, что может существовать само по себе: гиперреактивность без бронхиальной астмы или бронхиальная астма без симптомов, а только в форме гиперреактивности?

Объяснить все вышесказанное более просто можно следующим образом: с одной стороны, признается, что в основе астмы лежит воспалительный процесс, вызывающий появление гиперреактивности и формирование бронхиальной обструкции, а с другой, — что гиперреактивность может быть не связана с астмой. Отсюда следует, что это — не обязательный признак астмы?! А как же тогда объяснить следующие утверждения: «...клинические последствия гиперреактивности дыхательных путей выражаются в изменении просвета бронхиального дерева как в течение дня, так и день ото дня...»?

И другое: «Ночные и/или утренние симптомы с дневными отклонениями пиковой скорости выдоха (ПСВ) (которая хорошо коррелирует с $ОФВ_1$) на 20% и более являются весьма характерными для БА. Возросший базальный тонус дыхательных путей является следствием гиперреактивности дыхательных путей и лежит в основе бронхолитического теста для БА; возрастание $ОФВ_1$ и ПСВ на 15% или более через 10–20 мин после ингаляции бета-2-агонистов короткого действия принимается в качестве диагностического критерия (болезни. — *авт.*)...» (с. 19)?

Заключительное положение доклада о роли гиперреактивности, вообще, наводит на мысль о том, что или авторы, или переводчики доклада, запутались в этом вопросе окончательно: «Не установлено, говорит ли персистенция гиперреактивности дыхательных путей о том, что структурное ремоделирование дыхательных путей может способствовать ее поддержанию. Однако у многих детей по мере их взросления нормальная реактивность восстанавливается»(!?). Какой смысл вложили в эту фразу составители (а скорее — переводчики доклада) определить очень трудно.

Таким образом, приходится признать, что уже с первых страниц доклада GINA 2002 в вопросе взаимосвязи воспаления, гиперреактивности и бронхиальной обструкции наблюдается определенная путаница. Логичнее всего предположить, что существуют два феномена: первичная гиперреактивность, как индивидуальная особенность субъектов, и вторичная — как результат воспалительного процесса при астме.

В вопросе о феномене первичной гиперреактивности, наблюдаемой у здоровых лиц, мы приведем данные в части, посвященной нашим собственным исследованиям. Что же касается дальнейшего анализа доклада GINA 2002, наиболее интересным будет то, каким представляется характер воспалительного процесса дыхательных путей при бронхиальной астме.

2. 3. Характер воспаления при бронхиальной астме

В этой связи, GINA 2002 приводит данные микроскопического исследования тканей бронхов субъектов, умерших от астмы: «...обычно наблюдается выраженная инфильтрация просвета и стенок бронхов эозинофилами и лимфоцитами...». И далее подчеркивается, что «при всех формах БА имеются свидетельства вовлечения тучных клеток и эозинофилов в качестве ключевых эффекторных клеток воспалительной реакции..., что связано с их способностью вырабатывать широкий спектр... медиаторов (воспаления. — авт.)» (с. 16).

По поводу лимфоцитов в докладе говорится следующее: «Применение иммунологических методов и методов молекулярной биологии привело к тому, что Т-лимфоциты стали считаться основными клетками в процессе управления воспалительной реакцией путем высвобождения многофункциональных цитокинов» (с. 16.). Но при этом указывается, что «...другие типы заболеваний дыхательных путей, включая хронический бронхит и бронхоэктазы, также проходят с вовлечением лимфоцитов» (с. 16). Кроме того, помимо лимфоцитов «эти факторы продуцируются большим количеством клеток, включая тучные клетки..., эозинофилы, базофилы, эпителиальные клетки, дендритические клетки и клетки гладкой мускулатуры» (с. 17).

Говоря же вообще о характере воспаления при астме, GINA 2002 подчеркивает его эозинофильную природу: «На протяжении длительного времени клиницисты признавали СВЯЗЬ ЭОЗИНОФИЛИИ МОКРОТЫ И КРОВИ С БА (выделено мною. — авт.), хотя в некоторых частях света, где паразитарные заболевания принимают форму эпидемий, эти тесты имеют ограниченную ценность» (с. 16). Ну а далее GINA 2002 вносит следующее уточнение по поводу «ограниченной ценности» эозинофилии: «У большинства пациентов с аллергической или неаллергической БА, включая страдающих легкой формой заболевания, в бронхах присутствуют эозинофилы, причем выявляется значимая, хотя и переменная связь между активацией эозинофилов, тяжестью течения БА и гиперреактивностью дыхательных путей» (с. 58). Полагаю, что комментарии к этому утверждению излишни.

2. 4. Атопия — причина или сопутствующий фактор болезни?

В качестве одного из ключевых положений в докладе декларируется следующее: «...выработка избыточного количества антител IgE как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды, является важнейшим идентифицируемым предрасполагающим фактором развития БА» (с. 15).

В докладе GINA 2002 подразумевается, что атопия является реакцией организма на воздействие аллергенов.

В то же время аллергия (как реакция на разнообразные аллергены) без атопии невозможна. В этом смысле термины «атопия» и «аллергия» близки, и далее будет использоваться тот из них, который наиболее подходит к контексту.

Неясно, что подразумевает доклад под термином «идентифицируемый предрасполагающий фактор развития БА». Попробуем в этом разобраться. Вот что говорится в докладе об аллергии и ее отношении к астме: «БА у детей и взрослых зачастую обнаруживают в связи с атопией (аллергией. — авт.)...». И далее: «Атопия возникает у 30–50% популяции в развитых странах и часто не вызывает заболевания» (с. 17). «Атопия является наиболее важным внутренним (запомним это! — авт.) фактором предрасполагающим людей к развитию БА. В популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что в 50% случаев БА имеет отношение к атопии». А далее утверждается буквально обратное: «...большинство исследований не выявляют полного соответствия между увеличением атопии и увеличением числа больных БА» (с. 36).

Окончательный же вывод по этому вопросу в докладе звучит следующим образом: «...основным нерешенным вопросом является установление того, является ли воздействие аллергенов и профессиональных сенсibilизаторов действительным первопричинным фактором возникновения БА, или экспозиция аллергенов должна быть отнесена к триггерным воздействиям, обостряющим течение БА...» (с. 39). То есть, несмотря на многочисленные случаи сочетания астмы и аллергии, пока не доказано, что последняя является ее причиной, хотя и может усугублять течение заболевания.

Из всего сказанного можно сделать вывод, что «новый» доклад GINA 2002 еще раз подтверждает давно известные медицинские факты:

1) основой всех клинических симптомов астмы является бронхиальная обструкция и гиперреактивность, вызванные воспалительным процессом;

2) воспаление в бронхиальном дереве носит эозинофильный характер;

3) в качестве основного фактора, запускающего, усугубляющего, обостряющего, сопутствующего и т. д., но, в конечном итоге, играющего непонятную до сих пор роль, выступает атопия (аллергия);

4) но при этом роль атопии, как причины астмы, (декларируемая многими специалистами) в настоящее время не доказана!

Что же предполагает доклад GINA 2002 в качестве потенциальной причины этого заболевания? Об этом и пойдет речь в следующей части книги.

ЧАСТЬ II. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ АЛЛЕРГИЯ ПРИЧИНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ?

Глава 1. Астма — следствие одной причины или многих факторов риска?

С древнейших времен медицина, изучая болезнь, всегда пыталась установить вызывающую ее причину. В докладе GINA 2002 вообще не фигурирует понятие «причина болезни» — вместо этого употребляются термины «фактор», «воздействие», «основа», «триггеры». И это вполне понятно: **ВЕДЬ ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ НЕ УСТАНОВЛЕНА.** Тем не менее, проанализируем тот материал, который излагает «Глобальная стратегия...». Очень часто вместо понятия причины GINA 2002 использует тот самый «обтекаемый» термин — фактор. Конечно, подмена понятия «причина» такими терминами, как «факторы», «триггеры» и пр., не корректна с точки зрения причинно-следственных отношений, но по-видимому, для составителей доклада это оказалось неизбежным злом, поскольку истинная причина астмы никому до настоящего времени не была известна.

Таблица 3

Таблица 3–1 из доклада GINA 2002

Потенциальные факторы риска для БА

ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ

- Генетическая предрасположенность
- Атопия
- Гиперреактивность дыхательных путей
- Пол
- Расовая/этническая принадлежность

Продолжение табл. 3

ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ**Факторы, способствующие развитию БА у предрасположенных к этому людей**

Домашние аллергены

- Домашняя пыль
- Аллергены животных
- Аллергены тараканов
- Грибы

Внешние аллергены

- Пыльца
- Грибы

Профессиональные (сенсibilизаторы)

Курение

- Пассивное курение
- Активное курение

Воздушные поллютанты

- Внешние поллютанты
- Поллютанты помещений
- Респираторные инфекции
- Гигиеническая гипотеза

Паразитарные инфекции

Социально–экономический статус

Число членов семьи

Диета и лекарства

Ожирение

Факторы, которые провоцируют обострения БА и/или являются причиной сохранения симптомов

Домашние и внешние аллергены (см. выше)

Поллютанты помещений и внешние воздушные поллютанты

Респираторные инфекции

Физическая нагрузка и гипервентиляция

Изменение погодных условий

Двуокись серы

Пища, пищевые добавки, лекарства

Чрезмерные эмоциональные нагрузки

Курение (активное и пассивное)

Ирританты, такие как домашние аэрозоли, запахи краски

Что же перечисляется в анализируемом докладе в качестве «потенциального фактора развития» болезни? Посмотрим на представленный в докладе список. Стиль и текст списка (табл. 3) приводятся в полном соответствии с докладом (с. 35).

Как видно из таблицы, факторы риска астмы, приведенные в докладе, подразделяются на внутренние и внешние. Кроме того, перечисляются факторы, провоцирующие обострения болезни или сохранения ее симптомов.

Вообще говоря, первое впечатление от знакомства с данными этой таблицы наводит на мысль: все, что окружает человека, может привести к астме. Одно это озадачит любого читателя! Но это сразу же и приводит к сомнению относительно практической ценности самого доклада.

Разберемся вначале с внутренними факторами. Из всех перечисленных внутренних факторов роль атопии и гиперреактивности, как уже выяснилось, до настоящего времени не вполне ясна. Прочитируем еще раз заключительные положения по этим вопросам: 1) «...большинство исследований не выявляют полного соответствия между увеличением атопии и увеличением числа больных БА» (с. 36) и 2) «Гиперреактивность дыхательных путей..., протекающая без симптомов, является фактором риска для БА... Однако до сих пор не выяснено, развивается ли гиперреактивность дыхательных путей до развития симптомов БА, одновременно с ними или после развития симптомов БА» (с. 38). Далее, не обсуждая, ввиду явной несерьезности, положение о роли пола и расы как «фактора астмы» (болеют ведь и мужчины, и женщины, равно как белые, черные и азиаты!), перейдем к анализу данных о генетической предрасположенности.

Как же проводится генетический анализ при астме? GINA 2002 излагает следующее: «Из-за того, что БА является сложной клинической проблемой, генетическая основа заболевания часто изучается через промежуточные фенотипы, поддающиеся объективной оценке, например выявление атопии или гиперреактивности дыхательных путей, ХОТЯ ЭТИ СОСТОЯНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ СТРОГО СПЕЦИФИЧНЫМИ

ДЛЯ БА (выделено мною. — авт.)» (с. 36). Что это означает? Только то, что в данном случае (при исследовании астмы) проводимые генетические изыскания не базируются на абсолютно характерных, однозначно определяемых признаках! Интересно, что бы сказал по этому поводу Г. Мендель — основоположник генетики? Отсюда в докладе закономерно появляется единственно возможный в данном случае вывод: «Несмотря на интенсивные усилия и возможности молекулярной биологии и генетики, конкретные гены, вовлеченные в наследственность атопии или БА, не идентифицированы... Результаты некоторых исследований предоставили подтверждение того, что в патогенез БА МОГУТ БЫТЬ ВКЛЮЧЕНЫ МНОГИЕ ГЕНЫ (выделено мною. — авт.), а также идентифицированы хромосомные зоны, ВЕРОЯТНО (выделено мною. — авт.), укрывающие гены, определяющие предрасположенность к БА...» (с. 36). Ну а далее в таблице 3–2 на с. 37 приведен перечень «генов–кандидатов» (!?) при «наследственной передаче БА, аллергического ринита, атопического дерматита и атопии».

Наверное, не лишним будет напомнить читателям, составителям и переводчикам доклада, следующее: при наследственной передаче болезни или синдрома, они проявляются с самого рождения и не требуют никаких триггеров или предрасполагающих факторов!

Единственное, в чем правы составители доклада: в популяционных исследованиях близнецов (равно как и у кровных родственников) астма встречается чаще. Но это описано еще в прошлом веке, в частности, в известной монографии Б. Когана «Бронхиальная астма» (М.: Медицина, 1959). Поэтому, подобные наблюдения — скорее повод для доказательных и обоснованных исследований, а не гипотетических выводов.

Внешние факторы, в первую очередь, представлены аллергенами различного происхождения и профессиональными вредностями (см. табл. 3). Вместо анализа возможной роли этих факторов, «способствующих развитию БА у предрасположенных к этому людей», напомним приведенный выше за-

ключительный вывод составителей доклада, касающийся этого положения: «...основным нерешенным вопросом является установление того, является ли воздействие аллергенов и профессиональных сенсibilизаторов действительным первопричинным фактором возникновения БА...». Дальнейшие комментарии, по-видимому, излишни.

К остальным внешним факторам, по мнению составителей доклада, имеющим непосредственное отношение к астме, относятся: активное и пассивное курение, воздушные и внешние поллютанты (загрязнители окружающей среды и воздуха. — *авт.*), респираторные инфекции, гигиенические условия, паразитарные инфекции (!?), социально-экономические условия, состав семьи, диета и лекарства, ожирение. Не только аллергологу, пульмонологу и врачу общего профиля, но даже просто здравомыслящему человеку без медицинского образования ясно, что все, перечисленное выше, может иметь отношение как к здоровью вообще, так и к любым заболеваниям (а не только к легочным!). И все это притянуто к так называемым «факторам риска» весьма ненатурально, а, образно говоря, — «за уши». Поэтому на основании того, что представлено в докладе GINA 2002 выделить, хотя бы предположительно, какую-либо однозначно определенную причину или хотя бы «фактор риска» для бронхиальной астмы НЕВОЗМОЖНО!

Таким образом, анализ приведенных в докладе GINA 2002 данных, позволяет сделать следующие выводы:

1. В настоящее время бронхиальная астма является широко распространенным тяжелым хроническим заболеванием легких.

2. По приведенным в докладе GINA 2002 данным невозможно идентифицировать однозначно вызывающую причину астмы или главный фактор риска ее развития.

3. В то же время установлено, что в основе этой болезни лежит воспалительный процесс, имеющий эозинофильный характер и нередко сопровождаемый атопией.

Поэтому представляется логичным выяснить причину развития воспаления при этом заболевании. Обратимся к обсуждению этой проблемы. Но увы, несмотря на недоказанность роли атопии, о которой говорилось в предыдущих главах, GINA 2002 вновь возвращается к вопросу о ней: «В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами. На уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА — как детей, так и взрослых» (с. 55). В порядке возражения сразу хочется поправить составителей: 40% популяции — это ведь не большинство, а меньшинство! Это во-первых, а во-вторых, не далее как на с. 36 излагается буквально следующее: «...большинство исследований не выявляют полного соответствия между увеличением атопии и увеличением числа больных БА», а также далее: «...основным нерешенным вопросом является установление того, является ли воздействие аллергенов и профессиональных сенсибилизаторов действительным первопричинным фактором возникновения БА, или экспозиция аллергенов должна быть отнесена к триггерным воздействиям, обостряющим течение БА...». Никак не могут авторы доклада отделить атопию от воспаления. И вновь, рассматривая механизмы воспаления, они начинают рассмотрение этого вопроса с воздействия антигена на иммунную систему (рис. 4–1 на с. 54). Это, конечно, немудрено: поскольку астма и атопия довольно часто сочетаются. Но, по-видимому, все дело в том, что авторы доклада, коих насчитывается превеликое множество, во-первых, свой материал между собой явно плохо согласовали, а во-вторых, просто не учли того факта, что механизмы воспаления и атопии являют собой по сути сходные, но разнонаправленные процессы, протекающие в иммунной системе человека.

Именно поэтому, в докладе отмечается, что при эндогенной (неатопической) астме, с низким уровнем общего IgE, отсутствием специфических антител и отрицательными кожными тестами на аллергию в бронхиальном дереве наблюдаются сходные патофизиологические процессы: «Несмотря на то, что эндогенная БА

имеет разный с атопией клинический профиль, четкие иммунопатологические различия до настоящего времени не выявлены.» И далее: «В биоптатах бронхов больных с эндогенной формой БА выявляют такой же профиль вырабатываемых ...клеток воспаления, как и при атопической БА» (с. 56).

Не утомляя читателя подробностями изложения патофизиологических механизмов воспаления на клеточном и молекулярном уровне, отметим только то, что доклад GINA 2002 определяет его, в конечном итоге, как эозинофильное.

Но при этом отмечается вклад и нейтрофильных механизмов воспаления, особенно в самых тяжелых случаях астмы: «Однако исследования у пациентов с более тяжелыми формами БА как в острой, так и в хронической форме выявляют, что кроме эозинофилов и лимфоцитов появляются также и нейтрофилы, которые могут играть дополнительную роль при более тяжелых формах болезни. Эти данные подтверждают более ранние исследования, которые говорят о преобладании нейтрофилов в легких пациентов, внезапно умерших от БА» (с. 16). И далее: «Количество нейтрофилов в дыхательных путях больных с хроническими и тяжелыми формами БА возрастает во время обострений респираторной вирусной инфекции или после воздействия аэрополлютантов, но их роль в патофизиологических изменениях при тяжелой форме БА требует уточнения» (с. 58).

В этой связи целесообразно было бы проанализировать механизмы развития воспаления в иммунологическом контексте и определить фактор, приводящий к преобладанию эозинофильного воспаления в бронхиальном дереве. Этот фактор, по-видимому, и можно будет считать, в конечном итоге, истинной причиной бронхиальной астмы, как связанной с атопией, так и без нее. Но сначала — до решения подобного вопроса — следует определиться: какой представляется, на первый взгляд, причина бронхиальной астмы — внутренней или внешней?

Глава 2. Истинная причина бронхиальной астмы: внутренняя или внешняя?

Какой бы ни была причина астмы, она должна быть уникальной. Это подразумевает, что без нее болезнь была бы просто невозможной. Другое дело, что в разных ситуациях особенности этого заболевания могут изменяться под действием самых разнообразных факторов, которые, по существу, и перечисляются в докладе GINA 2002.

И НЕ ИСКЛЮЧЕНО, ЧТО СРЕДИ НИХ МОЖЕТ НАХОДИТСЯ ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ.

Список факторов, предрасполагающих, по мнению составителей доклада, к развитию астмы, включает: а) внутренние факторы и б) внешние факторы (с. 35). Рассмотрим их отдельно и более подробно.

2. 1. Внутренние факторы

Внутренних факторов насчитывается только пять: 1) генетическая предрасположенность, 2) атопия, 3) гиперреактивность дыхательных путей, 4) пол и 5) расовая/этническая принадлежность.

Два из пяти этих факторов — пол и расовая (этническая) принадлежность не могут быть причинами астмы по простой причине — они не определяют однозначно наличие или отсутствие болезни.

Что касается гиперреактивности дыхательных путей, то, как указывается в ключевых положениях при определении болезни, это — следствие воспаления в дыхательных путях, а не причина астмы (с. 15). В то же время воспаление — это тоже следствие неизвестной пока причины болезни.

Генетическая предрасположенность не может быть причиной астмы уже по своему определению: предрасположенность — это еще не болезнь! Как уже говорилось, генетически наследуемые заболевания проявляются с первого года рождения. Классические примеры таких болезней — гемофилия и му-

ковисцидоз (кистозный фиброз). К тому же, еще раз напомним, что предрасположенность — это еще не болезнь. И несмотря, на то, что среди кровных родственников частота астмы выше, не всегда дети больных родителей страдают астмой, равно как и больные дети иногда появляются у совершенно здоровых родителей. К тому же на сегодняшний день речь идет вообще не о «генах астмы», а о «генах-кандидатах», комбинации которых могут потенциально нести ответственность «за развитие предрасположенности к атопии и БА» (с. 36). При этом в докладе GINA 2002 подчеркивается, что «из-за отсутствия четкого определения фенотипа БА при анализе исследований генетической основы БА или атопии возникают серьезные проблемы, потому что в различных исследованиях применяются разные определения одного и того же промежуточного фенотипа» (с. 36).

Далее говорится буквально следующее: «Несмотря на интенсивные усилия и возможности молекулярной биологии и генетики, конкретные ГЕНЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ АТОПИИ ИЛИ БА, НЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАНЫ (выделено мною. — авт.)» (с. 36). То есть, даже если и некие генетические закономерности выявляются, они не являются УНИКАЛЬНЫМИ И ОДНОЗНАЧНО ОТВЕТСТВЕННЫМИ ЗА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ!

Атопия — «выработка избыточного количества антител IgE, как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды» (с. 15), — считается основным предрасполагающим фактором развития астмы. «В популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что 50% случаев БА имеет отношение к атопии» (с. 36). В то же время «большинство исследований не выявляют полного соответствия между увеличением атопии и увеличением числа больных БА. Это дает основание предположить, что значимость атопии, как причины БА, может быть преувеличена и что атопия должна рассматриваться только как один из факторов, пусть даже очень важный, необходимый для развития заболевания» (с. 37).

Возможно, противоречие в выводах относительно атопии заключается в том, что причинно значимой для астмы является не атопия вообще, а атопия связанная со специфическим — «астматическим» — аллергеном? Тогда все могло бы объясниться довольно просто: в одних случаях атопия вызывает, например, поллиноз, а в других — астму. Ну а в этом случае причина болезни должна быть не внутренней, а внешней, то есть определяться каким-либо внешним фактором. Перейдем в таком случае к рассмотрению последних.

2. 2. Внешние факторы

Внешние факторы, «способствующие развитию БА у предрасположенных к этому людей», распределены в докладе на 12 групп (с. 35):

1. Домашние аллергены (домашняя пыль, аллергены животных, аллергены тараканов, грибы).
2. Внешние аллергены (пыльца, грибы).
3. Профессиональные (сенсibilизаторы).
4. Курение (пассивное и активное).
5. Воздушные поллютанты (внешние и поллютанты помещений).
6. Респираторные инфекции.
7. Гигиенические факторы.
8. Паразитарные инфекции.
9. Социально-экономический статус.
10. Число членов семьи.
11. Диета и лекарства.
12. Ожирение.

Первые три группы факторов: 1) домашние аллергены (домашняя пыль, аллергены животных, аллергены тараканов, грибы), 2) внешние аллергены (пыльца, грибы) и 3) профессиональные (сенсibilизаторы) имеют общую точку соприкосновения — связь с атопией.

Выше уже говорилось, что атопия — это «выработка избыточного количества антител IgE как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды» (с. 15). Но если внимательно проанализировать список приведенных аллергенов и сенсibilизаторов, то можно высказать следующие соображения:

1. Эти аллергены и сенсibilизаторы широко встречаются не только сейчас, но и были широко распространены несколько столетий назад. Однако, уровень заболеваемости,

например, в XIX столетии составлял лишь десятые доли процента!

2. По разным данным, у 35–50% здоровых людей выявляются положительные кожные тесты на большинство распространенных аллергенов, но при этом они не страдают никакими аллергическими заболеваниями и астмой.

3. У половины страдающих бронхиальной астмой людей вообще все тесты на аллергию отрицательные.

4. И хотя существующую связь аллергии и астмы нельзя отнести однозначно к причинно–следственной, все же они довольно часто сочетаются.

В таком случае, наиболее вероятное предположение о связи астмы и аллергии может быть следующим: аллергия не является непосредственной причиной астмы. Она имеет связывающие ее с астмой схожие патофизиологические механизмы. Но в большей мере схожесть эта — кажущаяся! Поэтому она не вызывает астмы как самостоятельная причина, но может усугублять течение этой болезни. Наиболее же вероятно то, что аллергия — это своеобразный маркер астмы — свидетельство готовности к ее развитию или ее скрытого существования.

Что касается остальных факторов: 4) курения (пассивного и активного), 5) воздушных поллютантов, 6) респираторных инфекций, 7) гигиенических факторов, 8) паразитарных инфекций, то и в самом докладе эти вопросы излагаются исключительно в виде гипотетических предположений и не имеют под собой ясной патофизиологической основы. Хотя, несомненно, можно утверждать, что все они способны усугублять течение болезни. Но не более того.

Ну а три последних фактора — 9) экономический статус, 10) число членов семьи, 11) диету, лекарства и 12) ожирение — трудно вообще трактовать с точки зрения влияния на астму, ее возникновение и течение, если только не проводить всякого рода компилятивные или спекулятивные параллели.

Итак, анализ приведенных в докладе факторов не дает ответа на вопрос, является ли причина бронхиальной

астмы внутренней или внешней. Поэтому попытаемся рассмотреть вопрос иначе — проанализировать процесс воспаления как изначальной движущей силы бронхиальной астмы. При этом выдвинем следующий тезис (на наш взгляд более логичный): причина, «запускающая» эозинофильное воспаление, и есть причина бронхиальной астмы.

Для этого следует в общих чертах разобрать механизмы воспаления и иммунитета, представив воспалительную реакцию как конечный результат ответа иммунной системы на внешние воздействия.

ЧАСТЬ III. ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

В процессе эволюции иммунная система сформировалась, в первую очередь, как защита организма от инфекции. А в более широком смысле, — как реакция организма на чужеродные макромолекулы, микроорганизмы и клетки. Эта защита осуществляется с помощью двух систем — неспецифического (врожденного) и специфического (приобретенного) иммунитета. И, как уже было сказано выше, результатом этой защиты является развитие воспалительной реакции.

Глава 1. Воспаление и врожденный иммунитет

При остром повреждении тканей и инфицировании их микробами воспалительная реакция приобретает характерные внешние признаки. Инородное тело в месте повреждения ткани разрывает мелкие сосуды, и развивается кровоизлияние, а затем в поврежденном месте начинается свертывание крови. Самые мелкие сосуды кровеносной системы — капилляры — расширяются, и к месту формирующегося воспаления увеличивается приток крови. Развивается покраснение и местное повышение температуры. Сквозь стенки капилляров в место повреждения просачивается плазма крови, и развивается отек тканей.

Повышенная проницаемость для плазмы крови — следствие образования «щелей» между плотно прилегающими друг к другу клетками эндотелия мелких кровеносных сосудов. В этих же местах наблюдается торможение движения эритроцитов и лейкоцитов, которые начинают «прилипать» к стенкам капилляров, образуя «пробки» в непрерывном потоке клеток, движущихся по сосудам. Вначале в поврежденном месте наблюдаются покраснение, повышение температуры,

отек и боль. Затем, после появления этих признаков, образуется нарыв, область вокруг поврежденной ткани нагнаивается. «Созрев» через некоторое время, нарыв прорывается, накопившийся гной удаляется, и таким образом организм в месте повреждения избавляется от инфекции. А в основе этой защиты лежит активация биологически важных звеньев: системы кининов (БРАДИКИНИНА и др.), системы КОМПЛЕМЕНТА и системы активированных ФАГОЦИТОВ. И первой из них является система БРАДИКИНИНА.

Брадикинин, являющийся одним из медиаторов воспаления, играет важную роль в повышении проницаемости микрососудов. Именно он повышает проницаемость сосудов, вызывая «размыкание» краев их эндотелия и открывая тем самым путь плазме крови в очаг воспаления.

Его образование — сложный биохимический процесс, в основе которого лежит взаимодействие ряда факторов. Изначально в процесс вступает ФАКТОР ХАГЕМАНА — важный компонент системы свертывания крови. Проходя ряд последовательных изменений, он в конечном итоге превращается в протеазу КАЛЛЕКРЕИН, который и отщепляет от высокомолекулярного белка биологически активный пептид брадикинин. Помимо участия в образовании брадикинина, фактор Хагемана индуцирует систему свертывания крови, что способствует изоляции очага воспаления, препятствуя распространению инфекции по организму.

Фактором, играющим важную роль в обезвреживании чужеродных микроорганизмов, является СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА. Она включает 11 белковых компонентов, большая часть которых является проферментами — неактивными предшественниками специфических ферментов, действующих на белки. Последовательная активация всех компонентов приводит к тому, что на поверхности бактерий образуется комплекс, способный «продырявливать» клеточную мембрану микробных клеток и тем самым их убивать. Таким образом, система комплемента — важнейшее звено в защитных реакциях организма.

Активация системы комплемента при естественном (врожденном) иммунитете начинается с его третьего компонента (С3). Система комплемента, взаимодействуя с белком бактерии В, образует полимерный комплекс, продырявливающий оболочку микробной

клетки и ведущий к ее гибели. В то же время, «убийственные» для бактерий компоненты комплемента отличают «чужую» поверхность от «своей», так как мембраны собственных клеток обладают защитными белками, которые препятствуют образованию этого комплекса.

Помимо защиты от инфекции, система комплемента способствует высвобождению из тучных клеток ГИСТАМИНА, действующего более активно, чем брадикинин. Гистамин действует подобно брадикинину, но более активно и быстро, благодаря чему и является медиатором острой фазы воспаления.

Активными факторами воспаления, повышающими проницаемость сосудов и способными активировать тучные клетки, хранящие большие запасы медиатора воспаления — гистамина, являются компоненты комплемента C3a и C5a. Тучные клетки рассеяны повсеместно в соединительной ткани и особенно вдоль кровеносных сосудов. Они несут на своей поверхности рецепторы к активным компонентам комплемента и при соединении с ними «выбрасывают» гистамин в окружающие ткани.

Роль гистамина в воспалении многогранна. Во-первых, он быстро и резко расширяет сосудистую капиллярную сеть, и ток крови через очаг воспаления существенно возрастает. Между клетками эндотелия образуются «щели», и плазма выходит из капилляров в зону воспаления, свертываясь и также изолируя распространение инфекции из очага. Во-вторых, способствуя высвобождению гистамина, система комплемента создает его градиент концентрации, по которому в очаг воспаления проникают клетки, обеспечивающие ФАГОЦИТОЗ — еще одно звено системы врожденного иммунитета.

Фагоцитоз является следующим этапом воспаления, связанного с врожденным иммунитетом. Как уже говорилось, фагоцитоз начинается с проникновения — ДИАПЕДЕЗА — фагоцитов и накопления их в очаге воспаления. Два типа лейкоцитов — моноциты и нейтрофилы — начинают активно проникать из крови в окружающую ткань между клетками эндотелия в район инфицирования. И этот процесс приводит к выходу в район воспаления огромного количества моноцитов и нейтрофилов — клеток, предназначенных для дальнейшего обезвреживания посторонних частиц, — бактерий и фрагментов поврежденной ткани. Моноциты и нейтрофилы ак-

тивно передвигаются к источнику воспаления — инфицированной зоне. Это целенаправленное активное движение к очагу воспаления носит название ХЕМОТАКСИСА. Попадая в очаг воспаления, моноциты превращаются в МАКРОФАГИ — подвижные клетки с высокой «прилипаемостью», активно ощупывающие и фагоцитирующие — «пожирающие» — все, что находится в ближайшем окружении. Нейтрофилы, проходящие в очаг воспаления вслед за ними, тоже становятся способными к активному фагоцитозу.

Фагоциты, взаимодействуют с бактериями и активируются, их мембрана становится пластичной, а в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные мощными протеазами. Возрастают поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода («кислородный взрыв»), включая перекись водорода и гипохлорит, а также ОКИСЬ АЗОТА.

В дополнение к перечисленным признакам активации, макрофаги начинают выделять в среду мощные медиаторы: так называемый фактор некроза опухолей (TNF), гамма-интерферон (INF- γ) и интерлейкин-8 (IL-8). Все они проявляют высокую биологическую активность и дополняют действие брадикинина и производных системы комплемента. Выделяемые макрофагами медиаторы обладают способностью повышать их фагоцитарную активность и увеличивать миграцию в очаг воспаления фагоцитирующих клеток.

TNF способствует значительному повышению адгезивной способности макрофагов к микроорганизмам. IL-8, в свою очередь, стимулирует моноциты и нейтрофилы к миграции по его градиенту в очаг воспаления. Гамма-интерферон (INF- γ) резко усиливает в макрофагах синтез протеаз, накапливающихся в лизосомах. Поэтому в них и происходит «кислородный взрыв» — продукция активных форм кислорода и окиси азота, токсичных для микроорганизмов.

Поверхность фагоцитов становится «липкой», так как количество рецепторов к различным медиаторам на ней увеличивается, также как и увеличивается «ощупывающая» подвижность их цитоплазмы. Когда такая клетка встречается с бактерией, то она «прилипает» к ее поверхности, обволакивает ее псевдоподиями и разрушает протеазами. Кроме того, фагоцитоз резко усиливают компоненты комплемента C3b и C5b, которые существенно повышают сродство фагоцитов к бактериям.

Итак, накапливающиеся в очаге воспаления фагоцитирующие клетки, активно поглощают и разрушают внутри себя бактерии, обломки клеток и выделяют ферменты, разрушающие межклеточное вещество соединительной ткани. Кожный покров, окружающий очаг воспаления (нарыв), истончается и прорывается: обломки клеток и погибшие фагоциты в виде гноя выбрасываются наружу. А пораженный участок ткани постепенно восстанавливается. **ТО ЕСТЬ, ПРОЦЕССЫ, ВЕДУЩИЕ К ФАГОЦИТОЗУ И ЗАКАНЧИВАЮЩИЕСЯ ИМ, СОСТАВЛЯЮТ СУТЬ ГНОЙНОГО (НЕЙТРОФИЛЬНОГО) ВОСПАЛЕНИЯ.** Подобное течение процессов врожденного иммунитета, определяющего, как уже говорилось, основу нейтрофильного воспаления позволяет сделать два важных вывода:

1. Гистамин, являющийся активным медиатором воспаления при астме (см. GINA 2002, с. 18, 19) может высвобождаться из тучных клеток посредством активации системы комплемента, не связанной с аллергическими реакциями. По-видимому, это и есть один из механизмов рецидивов и хронизации воспаления при астме, связанный с респираторными инфекциями.

2. Процесс фагоцитоза сопровождается генерацией активных форм кислорода (включая перекись водорода и гипохлорит), а также ОКИСИ АЗОТА. А ведь выявлено, что при астме выявляется повышенное содержание в выдыхаемом воздухе именно ОКИСИ АЗОТА (см. GINA 2002, с. 16, 36, 59). Это, несомненно, является свидетельством того, что в патологии дыхательных путей при этой болезни важную роль играет не только эозинофильное, но и нейтрофильное воспаление, имеющее место при тяжелом течении болезни (см. GINA 2002, с. 16, 58).

Фагоцитоз — мощный и многогранный защитный механизм. И если говорить именно о нем, то следует вспомнить, что в легких существует система активных альвеолярных макрофагов, призванных обезвреживать посредством фагоцитоза всевозможные патогенные факторы, попадающие в терминальные отделы дыхательной системы. Но тем не менее, этот механизм не всегда является эффективным. Поскольку его

главная уязвимость заключается в однообразии защиты, одинаково действующей в отношении любых микроорганизмов.

Кроме того, фагоцитоз часто «бесполезен» для обезвреживания белковых и прочих чужеродных молекул, попадающих в организм. В таких ситуациях естественный иммунитет бессилён, и поэтому часто, уже на первом этапе воспалительной реакции, в процессе участвуют механизмы специфического — приобретенного — иммунитета.

Глава 2. Воспаление и приобретенный иммунитет

Реакции приобретенного иммунитета осуществляются двумя путями: 1) через антитело–опосредованные (гуморальный иммунитет) и 2) клеточно–опосредованные (клеточный иммунитет) реакции. При гуморальных реакциях образующиеся из В–лимфоцитов плазматические клетки вырабатывают и секретируют специфические антитела, в то время как в реакции клеточного иммунитета вовлечены Т–лимфоциты. Кроме этого, Т–клетки выполняют контролирующие функции В–лимфоцитов и непосредственно участвуют в воспалительных реакциях.

2. 1. Механизмы специфического иммунного распознавания

Вещество, способное вызвать реакцию приобретенного иммунитета, называется АНТИГЕНОМ. Проникшие в организм чужеродные антигены (бактерии, вирусы и пр. антигены) провоцируют образование строго специфических антител или формируют соответствующий клон лимфоцитов.

Антиген должен быть чужеродным, макромолекулярным (с молекулярным весом более 10 000 — 12 000) и иметь устойчивую химическую структуру. К типичным антигенам относятся белки и полисахариды микроорганизмов.

В случае гуморального иммунного ответа, когда свободный антиген циркулирует в крови, реакцией на него является появление защитных белков — антител, которые специфически распознают его, образуют с ним комплекс, обезвреживают, если антиген токсичен (бактериальный токсин), и выводят его из организма. При повторном попадании этого же антигена антитела накапливаются в сыворотке крови значительно быстрее и в большем количестве за счет сформировавшейся специфической памяти — одного из фундаментальных свойств приобретенного иммунитета.

Основными участниками в процессе антителопродукции являются В–лимфоциты, Т–лимфоциты и макрофаги. Функция

каждого типа клеток в гуморальном ответе точно определена, а их взаимодействие выглядит следующим образом: проникающий в организм антиген захватывается макрофагом. После внутриклеточной переработки фрагменты антигена выводятся на клеточную поверхность в иммуногенной, доступной для В- и Т-клеток форме. В-клетки распознают антиген на поверхности макрофага с помощью своих антигенраспознающих рецепторов (поверхностных IgM) и тем самым подготавливают себя к продукции антител. Одна из субпопуляций Т-клеток — Т-хелперы (помощники) также распознают этот антиген и становятся способными к оказанию помощи В-клеткам для полноценного развития последних в антителопродуценты — т. н. ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ.

Антитела относятся к особым белковым соединениям — иммуноглобулинам. Известны пять классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Каждый класс обладает своими структурными и биологическими свойствами, но в то же время иммуноглобулины построены по общему принципу. Они состоят из тяжелых (H) и легких (L) белковых цепей, соединенных дисульфидными связями. Например, иммуноглобулин G (IgG) имеет две тяжелые полипептидные (H) цепи с молекулярной массой около 50 000 дальтон и две легкие (L) цепи с молекулярной массой около 23 000 дальтон, которые объединены в единую молекулу посредством ковалентных дисульфидных связей (—S—S—). Каждая цепь содержит константную — постоянную — (C) и переменную — изменяемую — область (V_L или V_H), от которой зависит специфичность иммуноглобулинов как антител.

Высокая специфичность связана с тем, что одна клетка синтезирует лишь один тип антител, которые локализуются на ее поверхности. Разновидности антител формируются независимо, до встречи с антигеном. Роль антигена заключается лишь в том, чтобы найти лимфоцит, несущий на своей мембране антитело, реагирующее именно с ним, и активировать эту клетку. Активированный лимфоцит вступает в деление и дифференцировку. В результате из одной клетки возникает 500–1000 генетически идентичных клеток (клон), синтезирующих один и тот же тип антител, способных специфически распознавать антиген и соединяться с ним. Дальнейшая дифференцировка В-лимфоцита приводит к тому, что он превращается в плазматическую клетку, не только синтези-

рующую данное антитело, но и секретирующую его в окружающую среду.

Первая встреча с антигеном характеризуется более ранней продукцией антител IgM-класса; IgG-антитела появляются позднее. Повторный контакт с тем же антигеном приводит к преимущественному накоплению антител IgG, называемых блокирующими. Как уже говорилось, для образования клона клеток, продуцирующих антитела, необходимо участие специальных лимфоцитов — Т-хелперов (помощников). Сами по себе они не способны вырабатывать антитела. Но, распознавая чужеродный антиген, они реагируют на него выработкой ростовых и дифференцировочных факторов, которые необходимы для размножения и созревания антителообразующих В-лимфоцитов. Таким образом, ключевая роль антигена при встрече с соответствующим ему лимфоцитом заключается в стимуляции его деления, с последующим превращением последнего в клетку, секретирующую антитела.

В случае клеточно-опосредованного иммунного ответа главная роль принадлежит другой разновидности лимфоцитов Т-лимфоцитам — киллерам («убийцам»). Т-киллеры несут на своей наружной мембране антителоподобные рецепторы — рецепторы Т-клеток (РТК). РТК специфически распознают антиген, находящийся на мембране чужеродных клеток, и обеспечивают прикрепление киллера к клетке-мишени, что необходимо для осуществления им своей функции. Для того, чтобы киллеры убили клетку-мишень, они должны прикрепиться к ее мембране и выделить в просвет между киллером и мишенью особый белок, «продырявливающий» мембрану клетки-мишени, в результате чего клетка гибнет. После этого они открепляются от мишени и переходят на другую клетку, повторяя этот процесс несколько раз.

Рецепторы лимфоцитов (РТК) имеют в своей молекуле АКТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ, распознающую в молекуле антигена отдельные участки, подходящие к ним как «ключ к замку» и связывающиеся нековалентной связью, в результате чего образуется достаточно прочный комплекс. Активные центры разных РТК отличаются друг от друга структурой. В них, так же как и в иммуноглобулинах, различают два района: ВАРИАБЕЛЬНЫЙ (изменяемый) и КОНСТАНТ-

НЬИ (постоянный). Вариабельных районов среди молекул антител тысячи, константных — единицы. Главная функция вариабельных районов — образование активных центров антител и РТК. Разнообразии активных центров очень велико, не менее 10^7 – 10^8 , что вполне достаточно для более или менее специфического распознавания любого произвольно взятого антигена. Таким образом, структура антител и РТК, а точнее их активных центров, обеспечивает узнавание любого чужеродного агента, попавшего в организм.

В основе образования лимфоцитов–киллеров лежит тот же принцип: выбор антигеном Т–лимфоцита, несущего на своей поверхности РТК нужной специфичности, и стимуляция его деления и дифференцировки. В результате образуется клон однотипных киллеров, несущих на своей поверхности большое количество РТК, взаимодействующих с антигеном, входящим в состав чужеродной клетки, и способных убивать эти клетки. В этом и заключается главный механизм иммунного ответа: селекция нужных клонов и стимуляция их к делению.

Для образования клона киллеров (так же как и при антителопродукции) необходимо участие специальных лимфоцитов–помощников — Т–хелперов. Сами по себе они не способны ни вырабатывать антитела, ни убивать клетки–мишени. Но, распознавая чужеродный антиген, они реагируют на него выработкой ростовых и дифференцировочных факторов, которые необходимы для размножения лимфоцитов–киллеров.

Распознавание антигена Т– и В–клетками происходит различными путями. Если распознавание антигена В–клетками осуществляется в прямом однозначном взаимодействии антигена с поверхностным иммуноглобулиновым рецептором, представляющим собой мономерную форму IgM, то распознавание чужеродного антигена Т–клетками усложнено вступлением в этот процесс антигенов гистосовместимости.

Известны два класса таких антигенов: антигены I класса и антигены II класса. Их отличают не только структурные особенности, но и функциональное предназначение. Основное из них — представление чужеродного антигена в иммуногенной форме. Захваченный фагоцитирующей клеткой чужеродный антиген после внутриклеточной переработки появляется на клеточной поверх-

ности в комплексе с антигенами гистосовместимости. Если комплекс включает антигены I класса, то он распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами), если же в комплекс входят антигены II класса, то в реакцию распознавания вступают Т-хелперы.

То есть, в отличие от рецепторов В-клеток, распознающих только антиген, аналогичные рецепторы Т-клеток осуществляют двойное распознавание — чужеродного антигена и собственного антигена гистосовместимости.

2. 2. Исполнительные механизмы специфического иммунитета

Активность взаимодействия антител, образовавшихся против циркулирующих или фиксированных в клеточной стенке микроорганизма антигенов, усиливается при подключении системы комплемента.

Как уже говорилось, система комплемента состоит из 11 компонентов. Первый компонент этой системы распознает комплекс антиген-антитело, находящийся либо в жидкостях организма (в крови или лимфе), либо на поверхности бактериальной клетки. Последовательная активация всех компонентов системы комплемента приводит к тому, что на поверхности бактерии фиксируются компоненты комплемента, резко усиливающие фагоцитоз микробных клеток макрофагами и нейтрофилами. И, наконец, при присоединении к комплексу антиген-антитело последнего компонента комплемента он приобретает способность «продырявливать» клеточную мембрану и тем самым убивать чужеродные клетки. Негативным последствием ряда превращений белков системы комплемента является образование медиаторов, обладающих мощной воспалительной активностью.

Таким образом, в защите от инфекционных агентов, продуктов их жизнедеятельности и распада, а также антигенов, чужеродных для организма, участвуют реакции врожденного и приобретенного иммунитета. При инфицировании «банальными» микроорганизмами, достаточно механизмов врожденного иммунитета. При встрече с особо опасными инфекциями, например, оспой в борьбе с ней задействованы механизмы и врожденного, и приобретенного иммунитета, обес-

печивающего последующую невосприимчивость к этой болезни. При попадании внутрь антигенов, не связанных с клетками чужеродных для организма белков, — полисахаридов и пр., как правило, задействуются механизмы гуморального иммунитета, а синтезирующиеся иммуноглобулины класса G их обезвреживают. В случае, когда иммунная система сталкивается с антигенами на поверхности чужеродных клеток, в защиту вступают клеточно-опосредованные механизмы специфического иммунитета.

Освобождение от патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности сопровождается реакцией воспаления, которое, в конечном итоге, заканчивается восстановлением инфицированных и поврежденных структур. В этом и заключается сформировавшаяся в процессе эволюции роль иммунитета и воспаления, как защиты организма от инфекции.

Почему же в некоторых случаях эти процессы, образно говоря, переходят от функции защиты к функции «нападения», вызывая астму или аллергию? Для ответа на этот вопрос попробуем более подробно разобраться, что же происходит в иммунной системе человека в подобной ситуации.

Глава 3. Бронхиальная астма, атопия и иммунитет

Попробуем разобраться, каким образом в докладе GINA 2002 описывается развитие астмы и ее главной движущей силы — воспалительного процесса. Является ли аллергия уникальной причиной развития воспаления в бронхиальном дереве, а значит и бронхиальной астмы? Приведем еще раз данные доклада о наличии и отсутствии прямой связи астмы и атопии (аллергии).

3. 1. GINA 2002: астма связана с атопией?

1. «...атопия, проявляющаяся в нижних отделах дыхательных путей, является одним из серьезных факторов риска возникновения БА» (с. 17).

2. «БА ...зачастую обнаруживают в связи с атопией, которая определяется как выработка чрезмерного количества иммуноглобулина E (IgE), предназначенного для связывания аллергенов окружающей среды, таких как домашний клещ, белки животных, пыльца растений и грибы. Вследствие этого тучные клетки сенсibilизируются, и при их достаточной активации начинается воспалительный ответ (с. 17).

3. «В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами. На уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА — как детей, так и взрослых» (с. 55).

3. 2. GINA 2002: астма не связана с атопией?

1. «Атопия возникает у 30–50% популяции в развитых странах и часто не вызывает заболевания» (с. 17).

2. «...основным нерешенным вопросом является установление того, является ли воздействие аллергенов и профессиональных сенсibilизаторов действительным первопричинным фактором возникновения БА, или экспозиция аллер-

генов должна быть отнесена к триггерным воздействиям, обостряющим течение БА...» (с. 39).

3. «... до трети всех случаев заболевания могут быть расценены как БА неаллергического (неатопического. — авт.) характера» (с. 56).

4. «Несмотря на то что эндогенная БА имеет разный с атопией клинический профиль, четкие иммунопатологические различия до настоящего времени не выявлены. В биоптатах бронхов больных с эндогенной формой БА выявляют такой же профиль вырабатываемых Th2-хелперами цитокинов и клеток воспаления, как и при атопической БА» (с. 56).

Итак, из приведенных в докладе ряда взаимоисключающих друг друга фактов, можно сделать следующие выводы:

1. Аллегия (атопия) нередко сочетается с бронхиальной астмой, а в 30–50% астмы не вызывает.

2. Аллергию (атопию) нельзя отнести к истинной причине бронхиальной астмы, хотя она и имеет с ней общие иммунологические механизмы.

Каковы же эти механизмы? В докладе GINA 2002 говорится, что они связаны с двумя различными субпопуляциями Т-хелперов (Th): Th1 и Th2-хелперами.

«Th1-хелперы вырабатывают предпочтительно IL-2, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов, а также интерферон- γ (IFN- γ), ингибирующий активацию В-лимфоцитов, синтез IgE и фактор некроза опухоли (TNF). Th2-хелперы, активно вовлеченные в патогенез БА, вырабатывают цитокины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-16. Th2-цитокины ответственны за развитие классической реакции гиперчувствительности замедленного типа (или клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности)» (с. 55).

А вырабатываемый под действием Th2-хелперов IL-5 обуславливает эозинофильный характер воспаления, независимо от характера астмы — связанной с аллергией или нет. Далее в докладе подчеркивается следующее: «Присутствие активированных лимфоцитов и эозинофилов в биоптатах ткани бронхов пациентов как с атопической, так и с неатопической БА дает основание предполагать, что важным моментом в

патогенезе БА является взаимодействие Т–лимфоцитов и эозинофилов, что также подтверждает и выявление в биоптатах бронхов больных atopической БА клеток, экспрессирующих IL–5. IL–5 — цитокин, играющий ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии в слизистой дыхательных путей больных БА коррелирует с маркерами активации как Т–лимфоцитов, так и эозинофилов» (с. 55).

Таким образом, причина, приводящая к развитию воспалительного процесса и переключению с Th1– на Th2–хелперный ответ, будет истинной и уникальной причиной бронхиальной астмы. И если такая причина существует, то воспаление вызываемое ею в бронхиальном дереве, с одной стороны, вызывает астму, а с другой, — приводит к атопии (выработке избыточного количества иммуноглобулина IgE), которая не является причиной астмы, но усугубляет ее проявления, а также может существовать и без клинических симптомов, как маркер изменений в системе иммунитета.

Что же это за причина? Совершенно ясно, что она должна быть тесно связана каким–то определенным образом с иммунной системой. Но, как уже говорилось, эволюционно иммунная система человека возникла и развивалась, в первую очередь, как система защиты организма от инфекции. Поэтому совершенно логично предположить следующее:

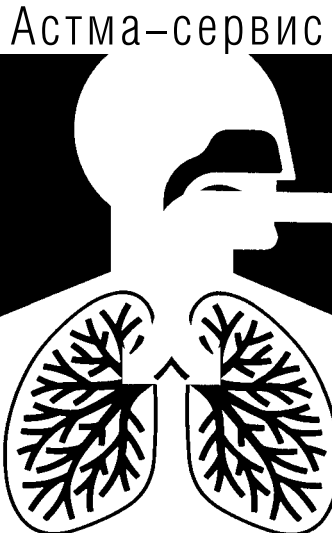
ПРИЧИНОЙ, ПРИВОДЯЩЕЙ К ПЕРЕКЛЮЧЕНИЮ ИММУНИТЕТА С Th1– НА Th2–ХЕЛПЕРНЫЙ ОТВЕТ И РАЗВИТИЮ АСТМЫ, ЯВЛЯЕТСЯ ИНФЕКЦИЯ, ЧТО И БУДЕТ ПОКАЗАНО И ПОДТВЕРЖДЕНО, КАК ИМЕЮЩИМИСЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЕ, ТАК И НАШИМИ СОБСТВЕННЫМИ ДАННЫМИ, В СЛЕДУЮЩЕЙ ЧАСТИ КНИГИ.

Примечание: в работе над этим разделом автор использовал следующие источники:
— Абелев Г.И. Основы иммунитета. Соросовский Образовательный журнал. 1996, № 5.
— Галактионов В.Г. Графические модели в иммунологии. М.: Медицина, 1986.

Продается лицензия

АСТМА

новая технология лечения с помощью
ультразвуковых ингаляций



Д-ра В.Н. Солопова

Преимущества новой технологии лечения

1. Технология высокоэффективна, когда малоэффективны любые стандарты: британские, российские и пр. В любых «гормонозависимых» ситуациях системные стероиды отменяются в 99% случаев.
2. Результаты лечения: по функциональным критериям — полное восстановление легочной функции; по клиническим критериям: а) полное выздоровление или б) длительное — 7–10 лет отсутствие всех симптомов без поддерживающего лечения — 45–50% случаев; в) полное отсутствие симптомов болезни на фоне минимальной поддерживающей терапии достигается с гарантией в 95% случаев.
3. Лечение проводится амбулаторно. Госпитализации не требуются. Неотложные состояния не возникают даже в периоды ОРВИ.
4. Полностью восстанавливается трудоспособность и физическая активность.

За дополнительной информацией обращаться:

129329, г. Москва, ул. Ленская, д. 28,

Солопов Виктор Николаевич.

Тел.: (495) 472-46-03.

Интернет сайты: www.asthma.ru и www.astma.ru,

ЧАСТЬ IV. АСТМА. ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ — ИНФЕКЦИЯ

Итак, главное предположение об истинной причине, запускающей воспаление и приводящей к бронхиальной астме во всех ее проявлениях (формах), является следующим: **ЕДИНСТВЕННОЙ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ В БРОНХИАЛЬНОМ ДЕРЕВЕ, ПРИВОДЯЩЕГО К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ИНФЕКЦИЯ.** Естественно, возникает вопрос: какая это инфекция и каким образом она связана с атопией и астмой?

Глава 1. Потенциальные свойства «виновного» в развитии астмы микроорганизма

Какими же свойствами должен обладать «виновный» в развитии бронхиальной астмы микроорганизм?

1. Он, безусловно, не должен быть, связан с опасными инфекциями, вызывающими эпидемии (холера, оспа, грипп и пр.). Ибо тогда астма была бы, во-первых, особо заразным заболеванием, а во-вторых, носила бы характер эпидемий.

2. Этот инфекционный агент не должен вызывать специфические заболевания, такие как туберкулез, сифилис, лепра или др.

3. Этот микроорганизм не исключает обычного носительства у клинически здоровых людей. Следовательно, он должен быть сапрофитом, обитающим на коже и слизистых оболочках организма, обладая при этом возможной условной патогенностью.

4. Он должен высеваться в наибольшем проценте случаев при бронхиальной астме из мокроты и кишечника, поскольку,

в конечном итоге, с помощью мукоцилиарного механизма слизь из дыхательных путей заглатывается.

5. Должна существовать прямая зависимость между увеличением распространенности этого микроба в организме человека, в бытовых условиях и обществе с ростом заболеваемости бронхиальной астмой.

6. При этом «виновный» микроорганизм должен быть чрезвычайно распространен в природе и человеческом обществе, обладать способностью к быстрой колонизации и высокой стойкостью к внешним воздействиям.

7. Этот микроорганизм должен обладать способностью вызывать инициальное воспаление, с последующей сенсибилизацией макроорганизма, вызывать реакции как немедленного, так и замедленного типа и, воздействуя на иммунитет, переключать Th1-хелперный на Th2-хелперный ответ, характерный и для астмы, и для атопии, которая в таком случае являлась бы просто фактором, усугубляющим болезнь.

Опираясь на заданные условия, мы решили проанализировать результаты бактериологических исследований мокроты более 2000 пациентов, впервые обратившихся к нам за консультативной помощью по поводу бронхиальной астмы. Бактериологические исследования мокроты в выписках из историй болезни или амбулаторных карт имелись у 460 пациентов. В посевах мокроты у этих больных были обнаружены самые разнообразные микроорганизмы, представленные различными бактериями и грибами. В подавляющем большинстве случаев анализы были представлены не монокультурами микроорганизмов, а их ассоциациями. В процентном отношении микробиологический состав отдельных видов микроорганизмов выглядел следующим образом: грибковые микроорганизмы выявлены в 69,8% всех анализов. Причем дрожжеподобные грибы рода *Candida* выявлены в мокроте у 291 человек (63,3%), грибы рода *Aspergillus* и *Penicillium* у 11 (2,3%) и 19 (4,1%) человек соответственно. Частота выявления бактерий в анализах мокроты была следующей: кокковая флора — стрептококки или стафилококки у 257 (55,9%) и 241 (52,4%) человек соответственно; другие бактерии —

клебсиеллы и кишечная палочка у 59 (12,8%) и 11 (2,4%) человек соответственно. Очень редкими находками были псевдомонады, в частности, синегнойная палочка выявлена у 4 (0,087%) человек. Таким образом, наиболее часто встречающейся в мокроте больных бронхиальной астмой была грибковая микрофлора. Практически у всех больных эти микроорганизмы обнаруживались в ассоциациях с бактериями. И только в одном (!) случае была выявлена исключительно *Candida albicans*.

Полученные нами аналитические данные совпадают с исследованиями последних лет, в которых говорится о все большей встречаемости грибковой флоры в посевах мокроты у больных бронхиальной астмой. Причем процент грибковой флоры в посевах превышает 85%, а множественные ассоциации микроорганизмов, превышающие 60% обследуемой популяции, обнаруживают, как правило, при тяжелом течении астмы [2].

Как уже говорилось, инфекция, находящаяся в дыхательных путях, может попадать в кишечник, поскольку в конечном итоге с помощью мукоцилиарного механизма слизь из дыхательных путей больного частично им заглатывается. В этой связи всем 460 пациентам было проведено исследование кишечного содержимого на дисбактериоз. В отличие от анализируемых посевов мокроты, исследование на дисбактериоз выявило наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* у 458 (99,6%) больных из 460 обследованных, то есть практически у всех субъектов обследуемой группы.

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать вывод, что в настоящее время преобладающим микроорганизмом в мокроте больных астмой являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, преимущественно *Candida albicans* (в 99,8% случаев из всего контингента обследованных).

Естественно, возникает вопрос: соответствует ли данный микроорганизм критериям, определенным выше? На него с уверенностью можно дать положительный ответ.

1. Грибы рода *Candida* не являются источником особо опасных инфекций, в отличие от чумы, холеры, оспы и др.

2. Грибы рода *Candida* не вызывают специфических инфекций типа туберкулеза, сифилиса или лепры. Кандидомикозы сходны по своему течению с другими грибковыми поражениями органов и тканей человека. Именно поэтому, в большинстве случаев грибковых заболеваний требуется микологическая верификация грибкового возбудителя [3, 4, 5].

3. Кандида может вызывать обычное носительство у клинически здоровых людей. Она является сапрофитом, обитающим на коже, в полости рта и слизистой кишечника здоровых людей, обладая при этом патогенными свойствами. На коже здорового человека она выявляются в 19–70%, полости рта взрослых у 20–30% и новорожденных — у 90% (!) субъектов, а в кишечнике взрослых и детей в 36% и 50% соответственно [4, 5].

4. По приведенным выше собственным данным и литературным источникам, *Candida* spp. высевается в большинстве случаев при бронхиальной астме из мокроты и кишечника.

5. Существует прямая зависимость между увеличением распространенности грибов рода *Candida* в организме человека, в быту и обществе и ростом заболеваемости бронхиальной астмой. Проанализируем эпидемиологические данные, представленные в научных исследованиях и сопоставим их с данными роста заболеваемости бронхиальной астмой (табл. 4).

Ранее, тщательно проведенными клинико-эпидемиологическими исследованиями было показано, ЧТО У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ГРИБЫ РОДА *CANDIDA* ДОЛЖНЫ ОБНАРУЖИВАТЬСЯ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ЗЕВА НЕ БОЛЕЕ ЧЕМ В 5% [4]. И несмотря на то, что в последние годы наблюдается рост носительства кандиды, У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (выделено мною. — авт.) кандидоносительство должно быть редким явлением (0,5–4,5%), при незначительном количестве грибов, составляющем при посеве единичные колонии [4].

6. Грибы рода *Candida* широко распространены в природе и человеческом обществе, обладают способностью к быстрой колонизации и высокой стойкостью к внешним воздействиям. Этим микроорганизмам присущи все пути передачи: бытовой,

контактный, пищевой, производственный и даже воздушно-капельный.

Таблица 4

Частота кандидоносительства и бронхиальной астмы по данным исследований в разные годы (средние показатели)

Годы	Частота заболеваемости бронхиальной астмой, %	Частота кандидоносительства, %
1951–1959	0,1–0,5% а, б	5–15% ж
1967–1985	1–3% в, г	21–53% ж
1990–2001	4–15% д, е	60–70% з

Источники объединенных данных:

а — БМЭ, 1976, т. 3, с. 415.

б — Б.Б. Коган. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1959.

в — Руководство по пульмонологии. Под ред. Н.В. Путова и Г.Б. Федосеева. Л.: Медицина, 1984.

г — А.Г. Чучалин. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1985.

д — Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997.

е — Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население). М., 1999.

ж — Р.Н. Реброва. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. М.: Медицина, 1979.

з — А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. Кандидоз. М.: Триада-Х, 2000.

Приведем общедоступную информацию из БМЭ: «Кандиды сохраняют свою жизнеспособность в культурах даже в высушенном состоянии в течение нескольких лет, переносят многократное замораживание и оттаивание в воде и почве. Они выдерживают конкуренцию со многими микроорганизмами по длительности существования на различных продуктах, например, в кислом молоке, квашеной капусте, фруктовых соках и др. В культурах и патологическом материале грибки погибают только при кипячении в течение нескольких минут. Губительное действие на них оказывают 2–5% растворы фенола и формалина, хлорамина, лизола, йодиды, бораты, сульфат меди и цинка, перманганат калия и другие химические вещества; фунгицидно действуют растворы анилиновых красителей (генцианвиолет, малахитовый зеленый, метиленовый синий и др.)...

Хорошая приспособляемость многих видов рода *Candida* к окружающей среде обеспечивает им широкое распространение, а также носительство человеком и животными. Например, *C. albicans* может быть обнаружена на коже, слизистых оболочках и в испражнениях почти у 20% здоровых людей. Кроме того кандиды переносят домашние животные (телята, ягнята, жеребята и пр.) и домашняя птица... «Некоторые представители рода *Candida* ассоциируют с нормальной микрофлорой кожи человека (прежде всего *Candida albicans*). Как источник инфекции наибольшее значение представляют больные свежими формами поражения кожи и слизистых оболочек. Экзогенное заражение происходит при непосредственном соприкосновении с больным или носителем грибка (поцелуй, половой контакт и др.) и через инфицированные предметы». «Сточные воды бань, купальных бассейнов и душевых могут при неблагоприятных условиях способствовать заражению этими грибами...» «Нарушения правил гигиены, как коллективной, так и личной, могут способствовать даже возникновению небольших вспышек поверхностного кандидоза в родильных домах яслях, на кондитерских предприятиях и др. Известны случаи заражения грибами новорожденных при прохождении родовых путей; описываются даже случаи врожденного кандидоза» [6].

Имеющиеся в медицинской литературе данные позволяют утверждать, что дрожжеподобные грибы рода *Candida* могут передаваться и воздушно-капельным путем, поскольку большинство инфекций верхних и нижних дыхательных путей вызывается их ассоциациями с другими условно патогенными и патогенными микроорганизмами [4]. Проведенные многими исследователями санитарно-эпидемиологические обследования производств пищевой промышленности продемонстрировали высокую обсемененность грибами рода *Candida* практически всех молочных продуктов, даже кефира детских молочных кухонь. При этом наибольшая обсемененность грибами выявлена у творожных сырков и мороженого. Высокая обсемененность кандидной грибковой флорой присуща

фруктам, особенно с высоким содержанием сахара, и консервам, приготовленным из них [4].

7. При попадании на слизистые оболочки грибы рода *Candida* в благоприятных для них ситуациях (массивная антибиотикотерапия вследствие частых рецидивов респираторных инфекций, слабость местной иммунной защиты и пр.) начинают активно размножаться и, выделяя токсины, действующие местно, вызывают выраженную акрофагально-эпителиально-клеточную реакцию. А выделяемый кандидами гликопротеин, сходный с кандидотоксинами, способен высвобождать гистамин из тучных клеток (приводя к воспалительным реакциям. — *авт.*) [4]. Именно таким путем при попадании в бронхиальное дерево вполне способен активироваться изначально воспалительный процесс. А далее запускаются реакции иммунной системы со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Исследованиями установлено, что антигены дрожжевых грибов рода *Candida* обладают высокой способностью к сенсибилизации макроорганизма [4, 5]. Кроме того, в экспериментальных условиях доказано, что *Candida* при иммунизации вызывает реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов [4].

При изучении частоты сенсибилизации больных с бронхиальной астмой к грибковой микрофлоре было выявлено, что положительные кожные пробы с аллергенами *Candida albicans* составили 53,7%, с аллергенами *Candida krusei* — 43,3% [7].

Таким образом, начало размножение кандиды и выделение ею токсинов вызывает первоначальный воспалительный процесс, который может протекать как нейтрофильный. Это происходит еще и потому, что в присутствии грибковой флоры патогенность других микробов резко возрастает, и они тоже принимают активное участие в развитии и прогрессировании воспалительного процесса на слизистых дыхательных путей [4]. В дальнейшем — после переключения с Th1– на Th2– хелперный ответ, характер воспаления меняется на эозинофильный и формируется собственно астма. Что касается

атопии (аллергии), то она также является результатом Th2–хелперного ответа и может формироваться сама по себе (не вызывая астмы). Это происходит, по–видимому, в случаях, когда кандида не попадает в дыхательные пути и не вызывает там изначального воспаления, а только колонизируется в кишечнике. **ИМЕННО ПОЭТОМУ В РЯДЕ СЛУЧАЕВ НАБЛЮДАЕТСЯ АСТМА БЕЗ АТОПИИ ИЛИ АТОПИЯ БЕЗ АСТМЫ!**

Таким образом, и атопия (аллергия), и астма являются независимыми друг от друга процессами, которые могут сочетаться друг с другом. В случае астмы с атопией последняя, как и указывается в докладе GINA 2002, является фактором, сопутствующим или усугубляющим болезнь.

Остается нерешенным вопрос: каким же образом происходит переключение иммунного ответа с Th1– на Th2– хелперный путь? Вероятно, это происходит во–первых, из–за способности этих грибов к массивной колонизации на слизистых оболочках, а во–вторых, из–за особого свойства кандид, отличающих их от других микроорганизмов. Этот вопрос и будет рассмотрен в следующей главе.

Глава 2. Грибы рода *Candida*, иммунная защита и бронхиальная астма

Как излагалось в главах, посвященных воспалению и иммунитету, первым и основным механизмом защиты от инфекции является фагоцитоз. Это относится к защите и от грибов рода *Candida*: главным механизмом их обезвреживания в организме является фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами. Наиболее эффективный фагоцитоз осуществляется макрофагами, так как они обладают большим количеством эффективных фунгицидных факторов, в отличие от нейтрофилов, которые первыми устремляются в очаг инфицирования. Макрофаги способны на прямую адгезию грибов рода *Candida*.

Причем, самыми активными являются альвеолярные макрофаги, чем и объясняется очень редкое поражение легких при попадании и колонизации в них грибов [8]. Средствами уничтожения фагоцитированных грибов являются кислородные радикалы, оксид азота и неокислительные механизмы.

Производные кислорода — супероксид-анион O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , и гидроксильный радикал OH^- , являются мощной и универсальной системой уничтожения микробов [9]. Кроме того, с помощью миелопероксидазы перекись водорода H_2O_2 , соединяясь с хлорид-анионом Cl^- , образует гипохлорит $HOCl$, который, как и его производные хлорамины оказывает выраженное противомикробное действие [10]. Поэтому дефицит миелопероксидазы приводит к незавершенности фагоцитоза и является фактором, предрасполагающих к колонизации кандид и развитию кандидоза [11].

Помимо непосредственной активности производных кислорода, существует их взаимодействие с системой оксида азота. Оксид азота макрофагов может считаться одним из мощных фунгицидных механизмов. Возможно, это одна из причин того, что у больных астмой отмечается повышение концентрации окиси азота в выдыхаемом воздухе (об этом говорилось в главе, посвященной воспалению, а касательно астмы — в докладе GINA 2002 на с. 16, 36, 59).

Клетки макрофагов располагают высокоактивной синтетазой оксида азота. Взаимодействие оксида азота и супероксид-аниона приводит к образованию высокотоксичного радикала пероксинитрита — $\cdot\text{OONO}$, который при участии протона может распадаться с образованием гидроксильного радикала и диоксида азота NO_2 . Другими производными оксида азота являются дитиолдинитрозные комплексы, связывающиеся с железом и ограничивающие его доступность для гриба. **ОДНАКО, ОКСИД АЗОТА ДЕЙСТВУЕТ НЕ ТОЛЬКО НА КЛЕТКИ ГРИБОВ, НО И МАКРООРГАНИЗМА: ПОДАВЛЯЕТ БОЛЬШИНСТВО ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ, НАРУШАЕТ ГЛИКОЛИЗ И ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ЦЕПИ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ С ПРОТЕИНАМИНАЗАМИ, РАССТРАИВАЕТ МЕТАБОЛИЗМ ФОСФАТОВ И ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ. В ИТОГЕ ЭТО МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ГИБЕЛЬНЫМ ДЛЯ КЛЕТОК ЭФФЕКТАМ [5] (запомним это! — авт.).**

К неокислительным фунгицидным механизмам относят различные протеолитические белки фагоцитов, лизоцим и низкую pH в фагосомах. Эти факторы препятствуют жизнедеятельности поглощенных грибов, нейтрализуют их вирулентность, дестабилизируют мембраны. Важным фактором защиты является лактоферрин, выделяемый внутри фагоцитов или экскретируемый в кровь, и другие биологические жидкости.

Высокая активность макрофагов в большой степени зависит от T-клеточной регуляции, но также и чувствительна к ее расстройствам. Деятельность T-лимфоцитов разных популяций лежит в основе регуляции иммунного ответа при всех формах кандидоза. Помимо непрямого, опосредованного через фагоцитоз влияния, многие клоны T-клеток оказывают прямое фунгицидное действие.

Как указывалось выше, существует две популяции клеток T-хелперов: Th1 и Th2. Еще в начале 1990-х гг. Исследователи, занимающиеся кандидозами, выяснили, что активность Th1-лимфоцитов (т.е. CD4+ клеток-«хелперов» 1 подтипа, секретирующих $\text{IFN-}\gamma$) ассоциируется с улучшением или излечением от кандидоза [12]. Таким образом, главная роль Th1-клеток заключается в опосредованной $\text{IFN-}\gamma$ стимуляции ими фагоцитоза, представления антигена фагоцитами, кислородных и NO-зависимых фунгицидных механизмов [13].

И, наоборот, более высокая активность Th2-хелперов (CD4+ клеток 2 подтипа, секретирующих IL-4, IL-5 и IL-10) по

сравнению с Th1–хелперами, сопровождается ухудшением течения кандидоза [14]. Кроме того, повышенная активность Th2–клеток, как говорилось выше, приводит к подавлению активности Th1–лимфоцитов, стимулирует антителообразование, в частности IgE, угнетает фагоцитоз и фунгицидное действие макрофагов и нейтрофилов [15, 16].

Выявлено, что преобладание Th1 или Th2 типов иммунного ответа зависит от массы инфицирующих клеток и длительности течения инфекции [17].

Считается, что значение баланса двух подтипов Т–хелперов, возможно, заключается в том, что при массивной колонизации грибов макроорганизм предпочитает относительно безопасный Th2 (антительный) ответ, а не сильный фунгицидный Th1 (клеточный) иммунный ответ с обширным разрушением тканей в тех случаях, когда он не справляется с бесконтрольно размножающейся массой возбудителей. А переключение иммунитета на Th2–хелперный ответ может происходить и на промежуточных этапах, в целях контроля за избыточной деструктивной деятельностью фагоцитов [5].

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ АСТМЕ МОЖНО РАССМАТРИВАТЬСЯ КАК КРАХ ПОПЫТКИ ВРОЖДЕННЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ (ВЫЗЫВАЮЩИХ МАССИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ ЗА СЧЕТ ФАГОЦИТОЗА НА ФОНЕ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА) ОСВОБОДИТЬСЯ ОТ МАССИВНОЙ ИНВАЗИИ И КОЛОНИЗАЦИИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA.

И В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭТОГО ИММУНИТЕТ ВЫНУЖДЕН ПЕРЕЙТИ НА МЕНЕЕ ПОВРЕЖДАЮЩИЙ — АНТИТЕЛООБРАЗУЮЩИЙ ПУТЬ — С УЧАСТИЕМ Th2–ХЕЛПЕРОВ, ЧТО ПРИВОДИТ К АТОПИИ И ОБРАЗОВАНИЮ АНТИТЕЛ НА ТРИВИАЛЬНЫЕ АНТИГЕНЫ, С КОТОРЫМИ ЧЕЛОВЕК СТАЛКИВАЛСЯ ВСЮ ИСТОРИЮ СВОЕГО СУЩЕСТВОВАНИЯ.

Сформировавшаяся атопия вызывает аллергические (антитело–опосредованные) реакции немедленного типа, на «виновные» для организма аллергены, проявляясь внезапными

пароксизмами спазма на фоне персистирующего в бронхиальном дереве воспалительного процесса.

Одновременно в бронхах протекают воспалительные реакции клеточно-опосредованного (замедленного) типа с участием Т-лимфоцитов киллеров. Как уже говорилось, они развиваются в случае, когда иммунная система сталкивается с антигенами на поверхности чужеродных клеток. Каким же образом это происходит?

Оказывается, все дело в том, что дрожжеподобные грибы рода *Candida* обладают уникальным (по сравнению с другими микроорганизмами) свойством — высокой адгезией — «прилипаемостью» к поверхности эпителия и других тканей. Адгезия *Candida spp.* к тканям организма человека является начальным звеном колонизации грибов и развития кандидоза. Научными исследованиями установлена четкая связь между способностью кандид к адгезии и их вирулентностью [18]. Наибольшей способностью к адгезии обладает *Candida albicans*. Адгезия грибов к тканям организма возможна при наличии у них рецепторов (адгезинов), распознающих эти ткани. Адгезины к молекулам эпителия, а также неспецифические (физико-химические) факторы адгезии позволяют грибам закрепиться и начать размножение на поверхности эпителия. Кроме того, многие адгезины являются и антигенами, вызывающими сенсбилизацию организма. Закрепившись на поверхности эпителия, грибы начинают активно размножаться, образуя пленки, сросшиеся с поверхностью, подобно чужеродному трансплантанту, на который и развиваются цитотоксические реакции «отторжения». Эти процессы, по-видимому, и лежат в основе формирования неатопической астмы, протекающей не только с эозинофильным, но и нейтрофильным воспалением, поскольку на поверхности эпителия размножается не кандида в чистом виде, а ее ассоциации с различными бактериями. И когда организм предпринимает попытку клеточного фагоцитарного ответа на размножающиеся бактерии, болезнь трансформируется в тяжелую форму. Еще раз процитируем доклад GINA 2002, касающийся этого явления: «Однако исследования у пациентов с более

тяжелыми формами БА, как в острой, так и в хронической форме, выявляют, что кроме эозинофилов и лимфоцитов появляются также и нейтрофилы, которые могут играть дополнительную роль при более тяжелых формах болезни» (с. 16).

Итак, подвести итоги предыдущих глав можно следующим образом: основной причиной развития бронхиальной астмы являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Эти грибы считаются сапрофитами, обитающими в ротовой полости и кишечнике человека. При неконтролируемом размножении и колонизации на слизистой оболочке кишечника они индуцируют перестройку иммунного ответа с Th1– на Th2–хелперный путь, что приводит к атопии. При попадании в дыхательные пути в ассоциациях с бактериями они индуцируют первоначальное нейтрофильное воспаление. А переход с Th1– на Th2–хелперный путь переводит воспалительный процесс в эозинофильный, что заканчивается формированием собственно бронхиальной астмы.

Поскольку более половины случаев астмы протекает без атопии, можно предположить, что переход с Th1– на Th2–хелперный путь может протекать локально в легких. В этом случае, как указывается в докладе GINA 2002, «основным звеном в индукции иммунного ответа является активация Т–лимфоцитов антигенами, представляемыми вспомогательными клетками. Процесс развивается с участием молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС): молекулы МНС II класса на CD4+ Т–клетках и молекулы МНС I класса — на CD8+ Т–клетках). Антиген–представляющую функцию в дыхательных путях выполняют дендритические клетки», формирующие «расположенную под эпителиальным слоем бронхов широкую сеть связанных между собой клеточных отростков» (с. 55).

Именно поэтому, может существовать как атопия без астмы, так и астма без атопии. В случае же их сочетания, атопия является одним из факторов, дополнительно усугубляющих воспалительный процесс в бронхиальном дереве и способствующих его хронизации. Что касается остальных факторов, приводящих к рецидивам воспалительного процесса и обостряющих бронхиальную астму, то они все перечислены в докладе GINA 2002 (см. Глава 3. Факторы риска, с. 35).

Следует сказать, что данные о роли грибковой инфекции в патогенезе астмы и атопии довольно часто встречаются в научной литературе, но до сих пор не были обобщены. В этой связи, приведем некоторые публикации по этому вопросу, как дополнительное косвенное подтверждение причинной роли грибковой инфекции в развитии астмы и атопии. Этим материалам и посвящена следующая глава.

Глава 3. Астма, атопия и грибковая инфекция: факты из литературы

О причинах астмы и атопии разные исследователи высказывались по-разному. Но тем не менее, если внимательно проанализировать некоторые публикации, то возникает естественный вопрос: «Почему до настоящего времени не было понято значение грибов вообще и кандиды, в частности, как причины атопии и бронхиальной астмы?»

Не вдаваясь слишком глубоко во временные рамки всех существующих публикаций, отметим только, что вполне определенное высказывание по этому вопросу было сделано еще в 1995 г. в журнале «ТОП Медицина» в виде интервью, доктора Г. Ионеску «Роль кишечных инфекций в развитии кожных заболеваний и аллергии» [19]. В нем высказывалось мнение о взаимосвязи дисбактериоза (в том числе и кандидоза) с развитием аллергических кожных проявлений. К сожалению, автору не хватило воображения или смелости назвать грибковую микрофлору единственной причиной всех неприятностей. Но тем не менее в статье прозвучал термин «Candida — related complex — CRC». Это, собственно, и послужило толчком к анализу других публикаций по этому вопросу.

«Какова причина аллергии у детей?» [20]. На этот прямо поставленный вопрос мог бы найтись и прямой ответ: «Грибковая инфекция!», если бы авторы (находившиеся явно под влиянием доклада GINA) не примешали к нему «другие факторы». Ведь по их данным, «влажность и грибы ассоциировались с большим процентом АС (аллергической сенсibilизации. — авт.) (40,6% против 27,6% в контроле), а также с большим уровнем гиперчувствительности к клещам домашней пыли, аллергенам кошки и плесени».

«Кандидозная сенсibilизация» и только: кандида не причина атопии, а один из аллергенов. Авторам этого, уже упомянутого ранее, исследования [7], по-видимому, просто не пришла в голову мысль отнести самый высокий уровень ато-

пии, связанный с кандидой, к ее изначальному влиянию на организм. Тем более, что, по их данным, в большинстве случаев из легких была выделена *Candida albicans*.

«Увеличение частоты диспепсии при астме» [21]. Исследование могло бы навести на мысль о роли грибковой флоры, если бы были проведены дополнительные исследования и получены данные о состоянии микрофлоры кишечника. Ведь у больных достоверно повышена частота диспепсии (19,1%) по сравнению с контролем при отсутствии астмы (10,7%).

Но, возможно, что в контрольной группе — субъектов без астмы — у некоторых из них (при наличии кандидоза) наблюдалась бы атопия.

«Роль иммунизации и инфекции в развитии атопии» [22]. Авторы установили, что успешно иммунизированные вакциной БЦЖ дети менее подвержены атопии. Механизм этого явления, по-видимому, просто заключается в стимуляции Th1-хелперного ответа у детей в противовес ненормальному Th2-зависимому пути.

«Атопия, семья и общество» [23]. В качестве одного из факторов роста заболеваемости астмой считается уменьшение инфекций в течение первых лет жизни ребенка, что и приводит к дисбалансу Th2-хелперов. Шаг к следующему выводу, который не был сделан: уменьшение количества инфекций может привести к более легкой колонизации грибковой флоры. Хотя это не бесспорно.

«Воздействие плесени жилых помещений на детей, больных астмой, в латиноамериканских семьях» [24]. Показана прямая зависимость проявлений бронхиальной астмы от уровня плесени в жилищах. Отсюда один шаг к дальнейшему исследованию видов плесени и грибов.

И последний факт: известно, как из литературных источников, так и из практического опыта, что чрезмерно частое назначение антибиотиков нередко приводит к массивной колонизации кандиды в организме человека, приводящей к кандидозу. Поэтому практические врачи, назначая антибактериальную терапию, одновременно с этим нередко прописывают противогрибковые препараты, в частности, нистатин.

На практике это бывает настолько часто, что вряд ли требует литературного подтверждения. И если еще раз проанализировать данные табл. 4, то можно заметить, что рост заболеваемости астмой (параллельно с ростом частоты кандидоносительства) наблюдается именно с началом «эры» активного применения антибиотиков широкого спектра действия — в конце 50-хх — начале 60-хх годов. Этот вопрос подробно разбирается в известной монографии А.М Ариевича и З.Г. Степанищевой «Кандидомикозы как осложнение антибиотикотерапии» [3], вышедшей именно в эти годы. Авторы этой монографии, как по литературным источникам, так и на основании своих данных, настоятельно рекомендуют проведение длительной терапии антибиотиками «под защитой» нистатина.

Таким образом, все три фактора: широкое начало антибиотикотерапии, рост кандидоносительства и заболеваемости бронхиальной астмой попадают на один и тот же период в истории медицины и человеческого общества. Возникает закономерный вопрос: является ли кандида единственным микроорганизмом, которого можно считать причиной развития астмы и аллергии?

Являются ли грибы рода *Candida* единственной причиной астмы и аллергии?

Как уже говорилось выше, по данным литературы, имеется прямая зависимость проявлений бронхиальной астмы от уровня плесени в жилищах [24]. Отсюда можно сделать два возможных предположения: во-первых, с повышением уровня плесени в жилых помещениях, повышается количество грибов рода *Candida*, тем более, что, по имеющимся данным, довольно часто их находят в ассоциациях с другими видами грибковых микроорганизмов [2]. И во-вторых, первичная воспалительная реакция в бронхиальном дереве и переключение иммунного ответа с Th1- на Th2-хелперный путь могут быть связаны с другими видами грибов.

Кроме того, имеются данные о том, что переключение им-

мунного ответа может вызываться и атипичными микроорганизмами, к которым, в частности, относятся *Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae*: «Инфицирование атипичными микроорганизмами может влиять на течение, предшествовать началу БА, обострению заболевания или препятствовать лечению. Способность этих микроорганизмов вызывать Th2-ответ и способствовать воспалению дыхательных путей может быть основным механизмом развития атопического воспаления» [25]. Не исключено, что при массивной внутриклеточной инвазии слизистой дыхательных путей иммунная система реагирует на пораженный «пласт» клеток, как на чужеродный трансплантат со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но пока это не более, чем предположение, поскольку в нашей практике атипичная инфекция, связанная с обострением уже имеющейся астмы, была выявлена только у 2 (!) пациентов. Тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

А пока можно с уверенностью утверждать только об одном абсолютно точно установленном факте: в большинстве случаев бронхиальной астмы самым частым микроорганизмом, способным инициировать первичный воспалительный процесс с последующим переключением иммунного ответа на Th2-хелперный путь, ведущий к возникновению атопии и аллергическим реакциям практически на все окружающие человека непатогенные вещества (причисленные к «виновным аллергенам»), являются грибы рода *Candida*.

Эта модель объясняет и другой феномен: с течением времени у субъектов с астмой нередко отмечается появление атопии на различные аллергены или расширение спектра уже имевшейся аллергии. Это труднообъяснимо в случае отсутствия причины «запускающей» атопию и астму, но становится понятным, если таковая имеется.

Инфекционное начало (грибы рода *Candida*) астмы объясняет и другой факт: более частую заболеваемость среди родственников, поскольку бытовой путь передачи грибковой инфекции общеизвестен. В то же время, в нашей практике встречались случаи последовательно развивающейся астмы у

тесно контактирующих между собой не кровных родственников, например, у мужа и жены. Это необъяснимо с позиций наследственности, а вот с позиции передачи контагиозного грибкового начала имеет определенную логику. И последнее: одновременная заболеваемость среди братьев и сестер выше у близнецов. Это объясняется тем, что вероятность одновременного заражения грибковой инфекцией от матери у близнецов гораздо выше. Вот почему были по существу безуспешными попытки привязать астму к наследственному началу. Противоречивость данных по этому вопросу и объясняется ИНФЕКЦИОННОЙ, а не наследственной причинностью бронхиальной астмы! Вот почему даже среди однойцевых близнецов встречаются как конкордатные случаи заболеваемости, когда больны оба, так и дискордантные, когда один из близнецов болен, а другой — абсолютно здоров. К тому же, данные литературы по этому вопросу весьма разноречивы.

Тем не менее, сам факт существования наследственной тенденции при бронхиальной астме требует ее прояснения. Поставим вопрос следующим образом: какой фактор, приводящий к астме, передается по наследству? Еще раз вспомним определение болезни, данное в докладе GINA 2002: «Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей... Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения» (с. 15). Анализируя это определение болезни, приходится признать, что их может быть только два: гиперреактивность и воспаление!

Совершенно понятно, что воспаление — это уже признак нездоровья. А вот гиперреактивность, как говорилось выше (см. 2. 2. Астма и гиперреактивность дыхательных путей, в главе 2, с. 17), по-видимому, может существовать не только

как результат воспалительного процесса в бронхах (вторичная гиперреактивность), но и быть ПЕРВИЧНОЙ, по сути определяя ИНДИВИДУАЛЬНУЮ ОСОБЕННОСТЬ здорового субъекта. Аналогичного мнения придерживается и один из авторитетных исследователей в отечественной пульмонологии — Г.Б. Федосеев.

Естественно, возникает вопрос: существует ли гиперреактивность без астмы, а если существует, то какова же ее частота у здоровых субъектов? Этому вопросу и посвящена следующая часть книги.

ЧАСТЬ V. ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ — НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР АСТМЫ

Как уже говорилось в докладе GINA 2002, 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 проявлении клинических симптомов бронхиальной астмы. В докладе GINA 2002, с одной стороны, гиперреактивность бронхиального дерева считается следствием воспаления, а с другой — признается, что она может существовать сама по себе. В таком случае речь должна идти о двух типах повышенной реактивности дыхательных путей: ПЕРВИЧНОЙ, не связанной с воспалением, и ВТОРИЧНОЙ, вызванной воспалительным процессом в бронхиальном дереве.

Если рассматривать вопрос о природе этого явления, то вполне логично было бы первичную гиперреактивность отнести к врожденным — наследственным — особенностям субъекта. Тогда как вторичную — к приобретенной — связанной с воспалением — основным патологическим процессом при бронхиальной астме. В таком случае становится понятной неоднозначность в проявлении наследственности при астме. Ведь первичная гиперреактивность — это только фактор ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ к этой болезни: он может привести к астме, а может и нет. А зависит это, в первую очередь, от стечения обстоятельств, приводящих к возникновению воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Каковы же вероятные физиологические механизмы первичной гиперреактивности, передающейся по наследству? По-видимому, к наиболее вероятным механизмам первичной ги-

перреактивности, в первую очередь, нужно отнести вагусные влияния или нарушения регуляции тонуса бронхиальной мускулатуры, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к нейромедиаторам, в частности, к ацетилхолину. А для этого необходимо сказать несколько слов о физиологии спазма бронхиальной мускулатуры, как демонстративного проявления первичной гиперреактивности дыхательных путей.

Глава 1. Физиологическая функция бронхиального дерева и первичная гиперреактивность

Для того, чтобы понять механизм первичной гиперреактивности, следует коротко описать физиологическую функцию бронхиального дерева, и, в первую очередь, — основной механизм очищения дыхательных путей — систему мукоцилиарного транспорта, а также ее роль в поддержании нормальной вентиляционной функции бронхиального дерева.

Дыхательные пути на всем своем протяжении покрыты изнутри слизистой оболочкой, которая, несмотря на изменчивость своей структуры в разных ее отделах, непрерывна от носа до альвеол. Как 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 обеспе-

чивается 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.

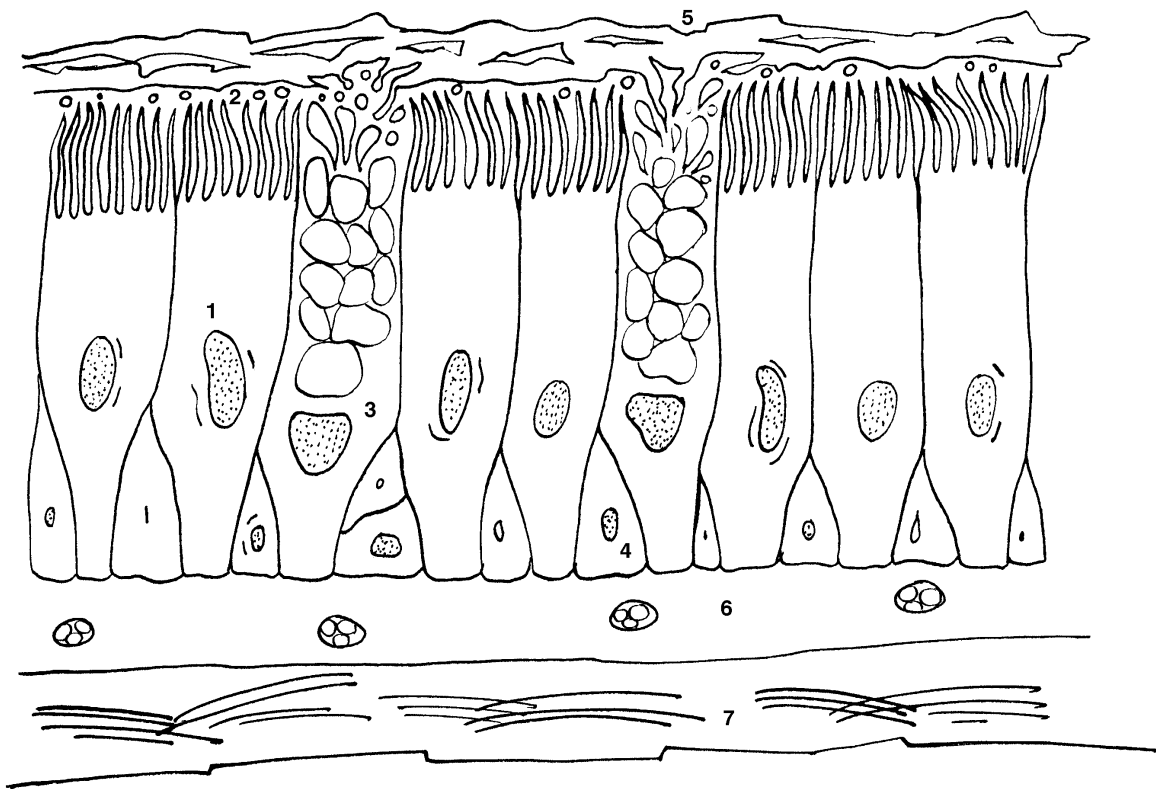


Рис. 3. Слизистая бронхов и мукоцилиарная система:

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

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). 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) — золя 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 вызывает 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.

В нормальных условиях постоянная работа мукоцилиарного эскалатора обеспечивает не только «кондиционирование» воздуха, но и эвакуацию всего количества образующейся за сутки слизи. 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. Но при этом, как говорилось выше, из легких в желудочно-кишечный тракт вместе с проглатываемой слизью попадают все осевшие в дыхательных путях микроорганизмы (в том числе и грибки), что и является одной из причин их дальнейшей колонизации в организме человека.

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 [26].

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, направ-

ленного на то, чтобы предотвратить или ослабить воздействие на легкие неблагоприятных факторов внешней среды.

Физиологический механизм сокращения гладкой мускулатуры бронхов реализуется следующим образом (рис. 4).

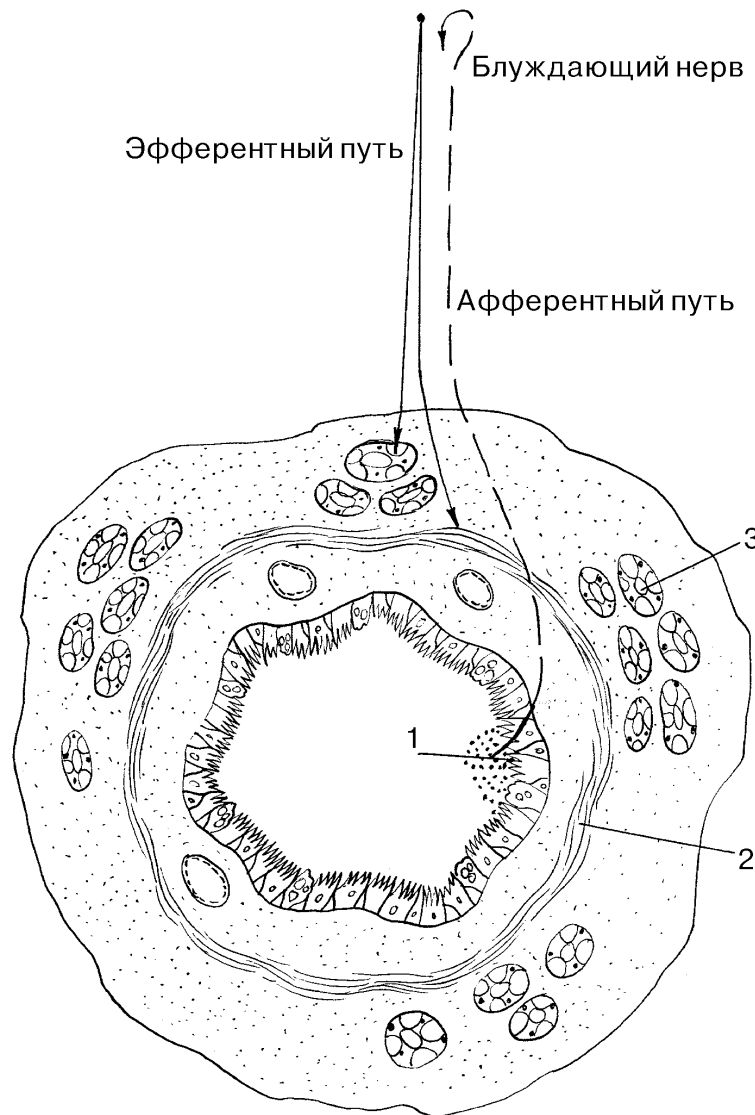


Рис. 4. Нервно-рефлекторный путь развития бронхоспазма:

1 — окончание чувствительного волокна блуждающего нерва; 2 — гладкая мускулатура бронхов; 3 — железы подслизистого слоя

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

вызывает сокращение гладких мышц бронхов и развитие спазма. 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 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 и лежит в основе первичной гиперреактивности бронхиального дерева.

В том случае, если повышенная реактивность дыхательных путей диагностируется у здорового человека, то она является как бы индивидуальной особенностью этого субъекта, но требует к себе повышенного внимания, поскольку может считаться наследственным механизмом возникновения бронхиальной астмы. Вот почему изучение всех звеньев первичной гиперреактивности представляется достаточно важной задачей для наиболее полного понимания патофизиологии этой болезни.

Глава 2. Отбор субъектов для изучения гиперреактивности. Программа исследования

Перед началом обследования было совершенно ясно, что оно, как любое, физиологическое исследование, должно проводиться на здоровых лицах. Вопрос, который встал перед проведением исследования, заключался в том, каков должен быть возраст обследуемых? Выбор пал не на взрослых, а на подростков, так как вероятность существующих, но не проявляющих себя клиническими симптомами заболеваний, у них гораздо ниже. Кроме того, при выборе здоровых подростков для проведения исследования, появляется возможность исключить из обследования тех, чьи родители страдают хроническими бронхолегочными болезнями.

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.

Нарушение в системе микроциркуляции — одно из первых звеньев, в возникновении воспалительных реакций. Кроме того, у здоровых субъектов локальное изучение микроциркуляторного русла может дать представление о микроциркуляции в системе кровообращения в целом.

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 объектмикрометра [27].

Исследование ФВД и оценку реактивности бронхиального дерева проводили с помощью компьютерного спироанализатора «Виталограф–компакт» (Англия). Обследование проводилось сле–

дующим 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 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 специальной методики анализа электрокардиограммы, разработанной нами ранее [28], позволяет выявить степень выраженности синусовой аритмии и, тем самым, оценить активность блуждающего нерва. Кроме того, как известно, основным медиатором парасимпатической нервной системы (к которой относится и блуждающий нерв) является ацетилхолин. И он же имеет важное значение в патогенезе бронхиальной астмы, играя роль одного из медиаторов бронхоспазма.

Согласно этой методике, степень выраженности синусовой аритмии оценивается по II стандартному отведению ЭКГ следующим образом: у обследуемого при спокойном дыхании записывается 15 комплексов PQRS, 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) $\Delta P_{25}, \Delta P_{50}, \Delta P_{75}$ — 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 обчета: корреляционный анализ Спирмена и непарный критерий Уилкоксона [29].

Глава 3. Природа и частота первичной гиперреактивности

По результатам бронхопровокационного тестирования все обследуемые были разделены на две группы (табл. 4). В первую группу (22 человека) вошли лица с высокой реактивностью дыхательных путей, отреагировавшие на ингаляцию тумана дистиллированной воды бронхоконстрикцией.

Таблица 4
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 легкий приступ затрудненного дыхания. После ингаляции одной дозы беротека у него исчезли все симптомы, 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. 5) выявил наличие прямой корреляции между показателями потока выдыхаемого воздуха на уровне средних и мелких бронхов с диаметром артериол первого и второго порядка.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа в группе подростков с высокой реактивностью бронхиального дерева

Показатели	P_{25}	P_{50}	P_{75}	ΔP_{25}	ΔP_{50}	ΔP_{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 на неблагоприятные внешние воздействия.

Во второй группе обследованных, не отреагировавших достоверно на бронхопровокационный тест, корреляционной связи между состоянием микроциркуляции, показателями вентиляции и реактивностью бронхиального дерева не выяв-

лено. 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 затруднением дыхания.

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. 4, а также из представленной диаграммы (рис. 5). 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.**

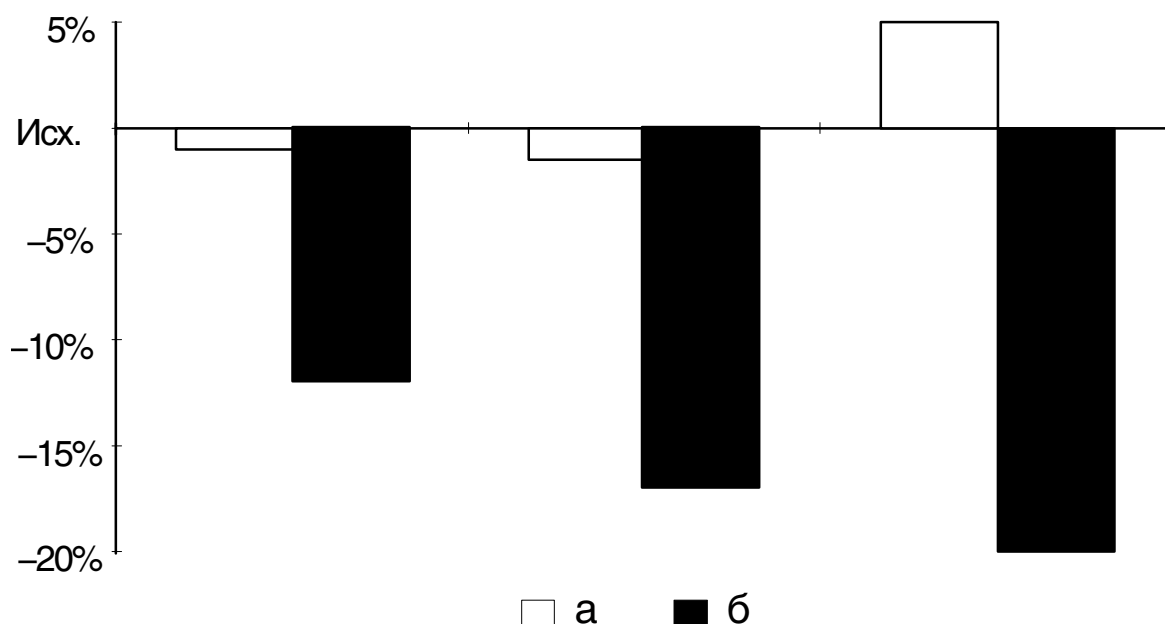


Рис. 5. Результаты бронхопровокационного теста у здоровых лиц: а — субъекты с нормальной реактивностью; б — субъекты с повышенной реактивностью: падение проходимости бронхов на уровне крупных (P25), средних (P50) и мелких (P75) ветвей соответственно от исходного уровня (100%)

А ЭТО ЗНАЧИТ, ЧТО ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ НЕ АБСОЛЮТНОЕ, А ОТНОСИТЕЛЬНОЕ ПРЕОБЛАДАНИЕ ВАГУСНОЙ 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 [30]. 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 эозинофильного воспаления у больных астмой.

Итак, повышенная реактивность дыхательных путей, являющаяся неблагоприятным наследственным фактором, встречается у трети здоровых субъектов и может быть выявлена с помощью провокационного теста с туманом дистиллированной воды. Имеют ли полученные данные практическое значение? Во-первых, использование этого теста 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 формирования бронхиальной обструкции, связанной со спазмом бронхиальной мускулатуры. А при наличии свершившегося факта — перехода с Th1- на Th2-хелперный

путь иммунного ответа — формированием эозинофильного воспаления, а вместе с ним и астмы.

3. 2. Какова же потенциальная частота астмы и атопии?

Возникает закономерный 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, по официальным данным, оценивается в России цифрой не ниже 10%, а среди детей уже в 1998 г. доходил до 15%. В западных странах эти показатели еще выше, в чем можно убедиться еще раз посмотрев на результаты эпидемиологических исследований, представленных в докладе GINA 2002 (см. табл. 1 и рис. 1).

Максимальный уровень наличия в популяции симптомов астмы достигает до 30% (см. рис. 1), что совпадает с нашими данными о частоте первичной гиперреактивности дыхательных путей. В этой связи следует предполагать, что уровень заболеваемости бронхиальной астмой в мире существенно не превысит сегодняшних значений, достигающих в отдельных странах до 30%. А вот частота атопии, может вырасти гораздо больше. Для иллюстрации приведем данные двадцатилетней давности [31] (табл. 6) о частоте положительных кожных тестов на аллергию среди здоровых людей.

Таблица 6

**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

И если предположить, что частота кандидоносительства возросла за эти годы, то и возросло как, количество страдающих от аллергии людей, так и случаев аллергии, протекающей без симптомов. Поэтому при непрерывно растущем инфицировании людей дрожжеподобными грибами рода *Candida* частота атопии (в зависимости от темпов колонизации грибов) в человеческой популяции может достигнуть любого уровня. Но эту ситуацию можно изменить санитарно-гигиеническими мероприятиями, что, собственно, является предметом отдельного исследования.

ЧАСТЬ VI. ФОРМИРОВАНИЕ, ТЕЧЕНИЕ АСТМЫ И ЕЕ ИСХОДЫ

Итак, основной причиной, индуцирующей воспалительный процесс в бронхиальном дереве, приводящий к астме и атопии — это инфицирование организма дрожжеподобными грибами рода *Candida*, приводящее к переключению с Th1– на Th2–хелперный ответ со всеми вытекающими отсюда реакциями в системе иммунитета. И, по–видимому, существует два варианта развития этих событий.

Глава 1. Этапы формирования астмы и атопии

В первом случае грибковая инфекция, обладающая высокой адгезивной способностью и попавшая непосредственно в дыхательные пути, закрепляется на бронхиальном эпителии и начинает активно колонизироваться. Выделяя токсины, действующие местно, кандиды вызывают выраженную акрофагально–эпителиально–клеточную реакцию. Именно таким путем при попадании в бронхиальное дерево вполне способен активироваться изначально воспалительный процесс. А выделяемый ими гликопротеин, сходный с кандидотоксинами, способен высвобождать гистамин из тучных клеток [4], усугубляя воспаление и вызывая первые бронхоспастические реакции гладкой мускулатуры бронхов. Первоначально воспалительный процесс может протекать как нейтрофильный, так как, во–первых, в присутствии грибковой флоры активность условно патогенной микробной флоры резко возрастает, и она тоже принимает активное участие в развитии и прогрессировании воспалительного процесса на слизистых дыхательных путей [4]. Именно на этом этапе у лиц с первичной гиперреактивностью часто развиваются бронхоспастические

реакции, в связи с которыми им часто ставят диагноз «астматический бронхит». А в дальнейшем — после переключения с Th1– на Th2–хелперный ответ — характер воспаления меняется на эозинофильный и формируется собственно астма. Дальнейшее развитие событий зависит от множества факторов: частоты простуд и респираторных инфекций, предпринимаемого в этот период лечения и всего того, что перечисляется в докладе GINA 2002 в качестве потенциальных факторов риска развития и триггеров, приводящих к обострениям бронхиальной астмы. Затем с «помощью» механизма мукоцилиарного очищения кандиды может попасть в желудочно–кишечный тракт и колонизироваться в нем. Отсюда, по–видимому, и наблюдается «увеличение частоты диспепсии при астме» [21], развитие дисбактериоза, синдрома «раздраженного кишечника» и прочих расстройств пищеварения. А в дальнейшем начинается формирование атопии. И, действительно, довольно часто встречаются субъекты, у которых астма, начавшись в дебюте как «неатопическая», с течением времени становится «смешанной». Но присоединившаяся атопия вовсе не является ее причиной, а только лишь сопутствующим фактором, развившимся по сходным механизмам.

Во втором случае — когда в силу множества причин (неправильное питание, кишечные инфекции на фоне нерациональной антимикробной терапии и пр.) грибами рода *Candida* колонизируется желудочно–кишечный тракт — развивается дисбактериоз. И в такой ситуации, когда кандиды не попадают в дыхательные пути, а бесконтрольно размножаются в кишечнике, в результате переключения с Th1– на Th2–хелперный ответ развивается атопия с любыми возможными клиническими проявлениями: пищевой аллергией, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и пр.

А природа атопии и разнообразие аллергических проявлений в такой ситуации определяется теми «аллергенами», с которыми человек встречается наиболее часто. Достаточно вспомнить, что одним из первых описаний аллергической реакции была сенная лихорадка, или поллиноз.

Дальнейшая судьба страдающего аллергией, хотя и зависит в определенной мере от конкретных обстоятельств, в конечном итоге, предопределена. Нередко повторяющиеся простуды, «бронхиты», респираторные вирусные инфекции, формируя хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, «приведут» его прямым путем от ринита к астме. У других субъектов — с отсутствием экологических и профессиональных вредностей, острых респираторных и легочных заболеваний — вначале может просто «расширяться» круг аллергенов, на которые они реагируют самыми разнообразными симптомами. Но, в конечном итоге, и они «найдут» свой запускающий механизм (триггерный фактор), который пусть и позднее, с некоторой отсрочкой во времени, но так же «приведет» их к астме.

Вот таким, вероятно, образом и соотносятся астма с атопией: на определенном этапе своего развития они могут не встречаться вместе, а потом вдруг неожиданно пересечься. Ну а далее начинается следующий этап — формирование бронхиальной обструкции и прогрессирование астмы, проходящей вполне определенную эволюцию от своего дебюта до финала.

Глава 2. Дебют от «астматического бронхита» до бронхиальной астмы

В предыдущих главах, на наш взгляд, приведено достаточно доказательств того, что причиной астмы и аллергии (атопии) являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Насчитывается много факторов, предрасполагающих к заражению кандидой и ее колонизации: подавление механизмов врожденного иммунитета, недостаточное питание, сопутствующие хронические заболевания, детский или пожилой возраст, беременность, авитаминоз, лечение цитостатиками, кортикостероидами, прием оральных контрацептивов и пр. К распространению в организме грибов приводит также антибиотикотерапия препаратами с широким спектром действия, которые снижают количество полезных микроорганизмов физиологической флоры и делают возможным чрезмерный рост грибков [3].

Заражение и колонизация бронхиального дерева, в частности, и организма, вообще, дрожжеподобными грибами протекают в три этапа. На первом этапе происходит прилипание (адгезия) клеток кандиды к клеткам эпителия. Это происходит благодаря реакции между рецепторами адгезии, размещенными на поверхности грибка, и рецепторами, находящимися на поверхности клеток эпителия. К этим сцепляющим элементам, которые участвуют в прилипании грибков рода кандиды, относятся: маннопротеины, глюкан, хитин, протеины клеточной стенки и липиды [5]. На втором этапе начинается колонизация, и в это время грибки создают ряд энзимов, «разъедающих» эпителий бронхиального дерева. А на третьем этапе происходит непосредственное вторжение грибков в клетки эпителия. Это связано с выработкой дрожжеподобными грибами различных протеиназ, разлагающих белок и облегчающих адгезию, а также гидролитических энзимов, которые облегчают проникновение грибков в ткани. Кроме того, токсины и энзимы, вырабатываемые кандидой,

дают начало воспалительному процессу, повреждению эпителия и усугублению первичной гиперреактивности.

И с этого момента в бронхиальном дереве возникает не только воспалительный процесс, но и появляются бронхоспастические реакции на все неблагоприятные воздействия внешней среды (ОРВИ, простуды, физическая нагрузка, форсированное дыхание, вдыхание тумана, выхлопных газов, повышенная влажность и пр.). По существу, на этом этапе и разыгрывается дебют бронхиальной астмы. Именно начальные проявления астмы с отсутствием выраженной бронхиальной обструкции с приступами удушья и породили диагноз «астматический бронхит».

А по мере дальнейшего развития воспалительного процесса и продолжающейся колонизации кандиды в бронхиальном дереве этот «бронхит» проявляется уже всеми симптомами бронхиальной астмы: одышкой, кашлем, затруднениями дыхания и удушьем. Рецидивы обострения, приводят к дальнейшему прогрессированию болезни, эволюция которой имеет точно определенные закономерности, связанные с нарастанием бронхиальной обструкции и изменением особенностей механизмов ее формирования.

В первые годы болезни — на стадии «астматического бронхита» — и бронхиальная обструкция, и спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей выражены незначительно и полностью обратимы бета-2-симпатомиметиками. По-видимому, первые проявления бронхоспазма связаны с активным участием механизмов первичной гиперреактивности на фоне воспалительной реакции в дыхательных путях.

Дальнейшее прогрессирование болезни на фоне рецидивов воспаления и нарастающих нарушениях проходимости дыхательных путей приводит к возрастанию степени спазма и снижению обратимости бронхиальной обструкции (ОБО), что наглядно подтверждается данными табл. 7. А значительное усугубление спазма гладкой мускулатуры связано уже не только с первичной, но и вторичной гиперреактивностью, обусловленной выраженным воспалительным процессом.

Таблица 7

**Прогрессирование бронхиальной обструкции при астме
($X \pm m$)**

Средняя длительность болезни	Исходные значения ОФВ ₁ , % к должным	Ответ на беротек, в % к должным	Обратимость обструкции, %
От 1 до 7 лет	93,8±0,84	8,4±0,60	100,0±1,15
От 8 до 10 лет	69,8±0,50	12,3±0,73	81,7±1,08
От 10 до 15 лет	51,9±0,61	16,1±0,88	67,4±1,50
Свыше 15 лет	33,8±1,25	24,7±2,20	55,0±3,23

Таблица построена по данным наших ранее опубликованных исследований [32, 33].

А в среднем через 15 лет от начала заболевания бронхиальная обструкция обратима практически лишь наполовину. Это связано с преобладанием роли двух других механизмов обструкции — воспалительного отека слизистой оболочки, приводящей к «набуханию» (утолщению) бронхиальной стенки, и механической закупорки (обтурации) периферических воздухопроводящих путей пробками из слизи.

Интересен факт, что в периферических отделах дыхательных путей эти пробки обнаруживаются даже в фазе ремиссии, что было показано в исследовании с проведением прижизненной биопсии: «... такие пробки нашли в периферических бронхах детей, болеющих бронхиальной астмой, 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» [34].

Механическая обтурация периферических дыхательных путей существенно влияет на эффективность применения бета-2-агонистов как бронхорасширяющих препаратов. Этот факт можно проиллюстрировать диаграммой, построенной на основе наших исследований, опубликованных ранее [32, 33] (рис. 6). Совершенно ясно, что закупорка бронхов слизью приводит не только к неэффективности бета-2-симпатомиметиков, но и снижает эффективность ингаляционной противовоспалительной терапии: ухудшается не только проникновение и

распределение препаратов в дыхательных путях, но и большая часть их может просто откашливаться с мокротой.

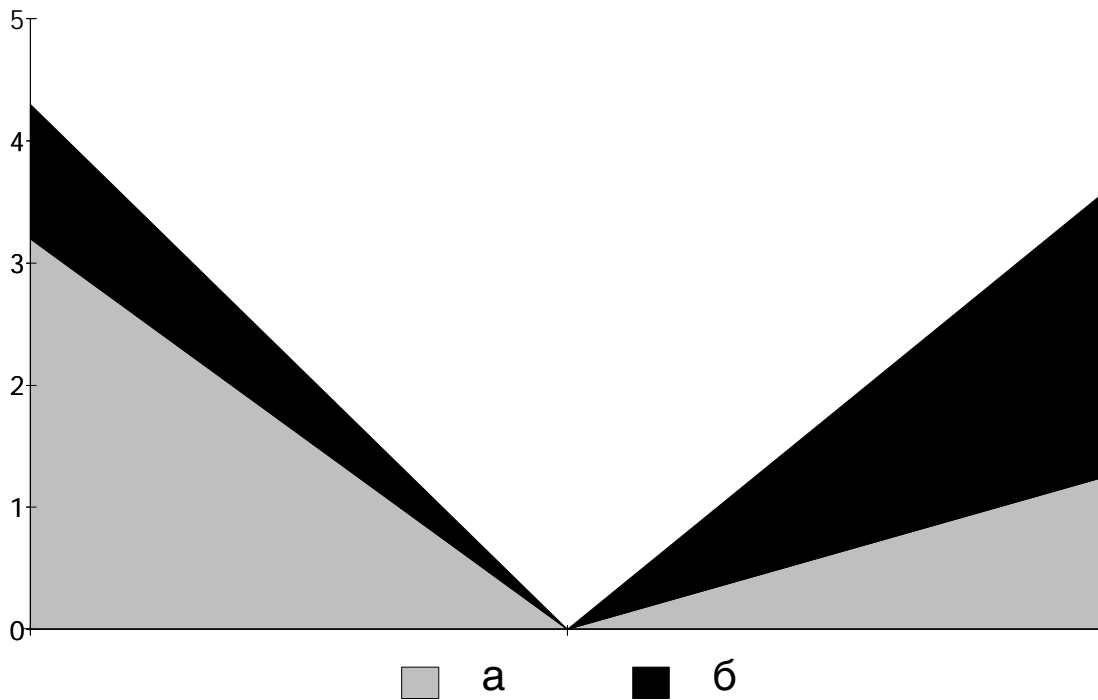


Рис. 6. Относительная эффективность фенотерола у больных с минимальными (слева) и выраженными (справа) нарушениями откашливания мокроты: *а* — эффективность фенотерола; *б* — степень нарушения экспекторации

А это, в свою очередь, приводит к дальнейшему прогрессированию болезни, которая в своем развитии проходит определенную эволюцию, связанную с «волнообразными» рецидивами воспаления.

Глава 3. Эволюция астмы — эволюция воспаления и ответа на адреналин

Прогрессирование бронхиальной астмы, как уже говорилось выше, тесно связано с прогрессированием бронхиальной обструкции, когда болезнь проходит путь от обратимых нарушений до необратимых [35], при которых малоэффективно большинство противоастматических средств. А движущей силой ее эволюции является хронический рецидивирующий воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Запустившись однажды, он протекает в дальнейшем по общебиологическим законам, причем его основной — эозинофильный — характер в тяжелых случаях не исключает и нейтрофильного ответа.

Независимо от типа клеточного ответа, воспалительная реакция, как известно, приводит к отеку слизистой оболочки бронхов. Поэтому есть только одна возможность определить выраженность воспаления — оценить количественно степень этого отека. Как это сделать? Совершенно понятно, что если степень спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей пропорциональна бронхиальному ответу на бета-2-адреномиметики, снимающие его, то степень воспалительного отека будет зависеть от ответа на препараты с альфа-стимулирующим — противоотечным действием.

Чтобы оценить степень воспалительного отека, достаточно использовать вполне определенную последовательность фармакологического тестирования: связав все бета-два-рецепторы бронхиальной мускулатуры соответствующим селективным симпатомиметиком (альбутеролом, фенотеролом и пр.), затем оценить ответ на альфа-стимуляцию. Из препаратов, обладающих альфа-стимулирующим — противоотечным — действием, по крайней мере, по трем причинам предпочтительнее всего выбрать адреналин. Во-первых, адреналин является естественным регулятором функций организма человека. Во-вторых, концентрация адреналина в крови у тяжелых астматиков превышает физиологическую

норму в 5–8 раз. Но это, тем не менее, не приводит к мгновенным фатальным последствиям. И, в–третьих, в этой связи можно получить ответ на вопрос: каков будет результат взаимодействия селективных бета–2–агонистов и биологически «натурального» адреналина в дыхательных путях астматика. Этот вопрос является более чем интересным: имевшие место эпидемии и отдельные случаи внезапных смертей в 1960–1980–х гг. связываются в докладе GINA 2002 с использованием селективных и неселективных симпатомиметиков: «Ретроспективные исследования, проведенные в Новой Зеландии и Канаде, показали, что высокие дозы фенотерола, ингаляционного бета–2–агониста короткого действия, могут быть связаны с возрастанием случаев смерти от БА и, возможно, ответственны за увеличение смертности в Новой Зеландии в 1970–х и 1980–х годах». При этом «связь случаев смерти от БА с другими бета–2–агонистами не подтверждается достаточными доказательствами» (с. 27).

В этой связи проанализируем общеизвестные факты, представив их в логической 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 десятков 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 альбутерол и фенотерол) 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 [36]. 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 [37].

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.

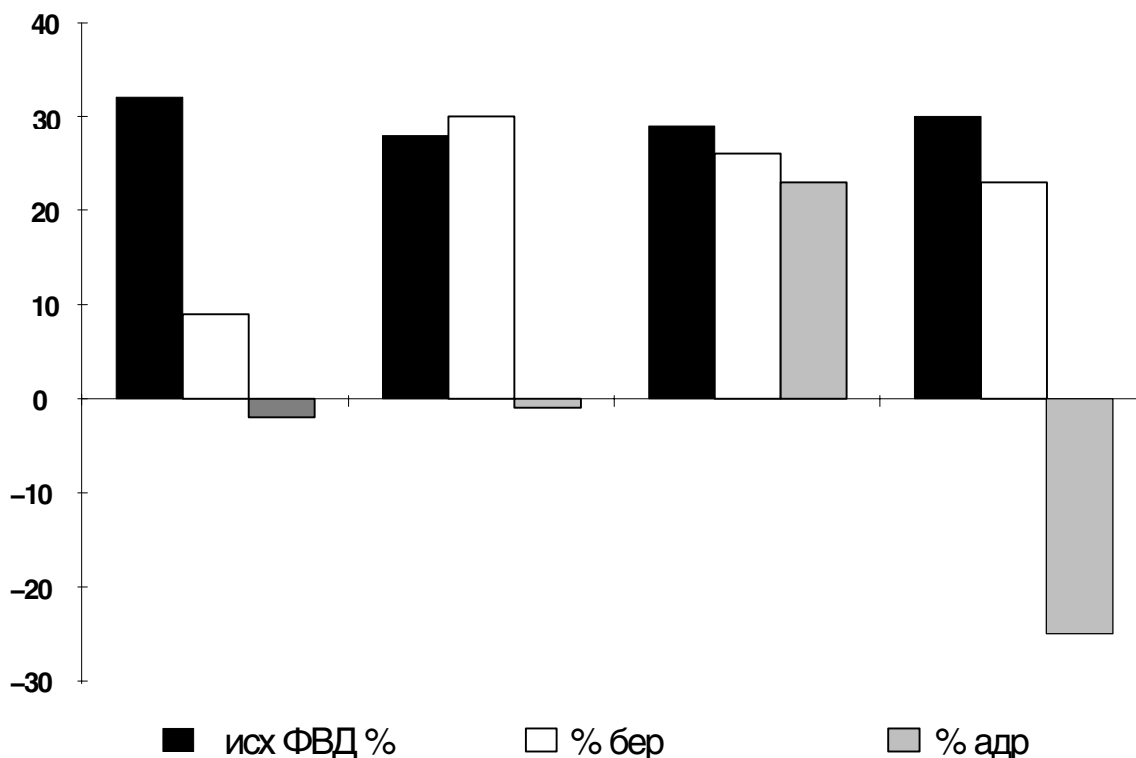


Рис. 7. Реакция бронхиального дерева на фенотерол (беротек) и адреналин: исх ФВД% — исходные показатели (МОС₂₅₋₇₅); % бер и % адр — изменение показателя в % после ингаляции фенотерола и адреналина соответственно

Чтобы доказать это, нами еще в 1992 г. было проведено исследование с использованием при фармакологическом тестировании фенотерола (беротека) и адреналина. Результаты его можно проиллюстрировать диаграммой на рис. 7.

На рисунке можно увидеть, что в первом случае отсутствует сколь-либо значимый положительный ответ как на фенотерол, так и на адреналин; во втором — ответ на фенотерол положительный, а на адреналин отсутствует; в третьем — выявляется положительный ответ на оба препарата, а в четвертом — на фоне положительного ответа на фенотерол — ответ на адреналин становится отрицательным, а у больного

при этом развивается затруднение дыхания. Кроме того, было выявлено, что средняя величина длительности заболевания была минимальной (8–10 лет) в первой группе обследуемых и максимальной (12–15 лет) в последней [33]. Полученные данные не согласуются с утверждениями, представленными в докладе GINA 2002 о «виновности» фенотерола в эпидемиях внезапной смерти, поскольку, по нашим предположениям, взаимодействие любого другого бета-2-агониста с адреналином должно вызывать аналогичную реакцию. Поэтому нами было проведено новое исследование с двумя селективными бета-2-стимуляторами: альбутеролом (вентолином) и фенотеролом (беротеком).

3. 1. Взаимодействие бета-2-агонистов и адреналина

Были обследованы 850 больных с тяжелой астмой, проявляющейся ежедневными симптомами, и проанализированы истории их болезни. Возраст обследуемых составлял от 16 до 45 лет. Среди них было 590 женщин и 260 мужчин. 350 человек имели положительные тесты на аллергию, 37 — непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП). 748 человек получали различные ингаляционные стероиды в дозах от 800 до 1500 мкг (эквивалентных бекламетазону) и 102 — пероральные стероиды в дозе, эквивалентной 5–15 мг преднизолона.

Программа обследования включала компьютерную спирометрию и фармакологическое тестирование с использованием альбутерола, фенотерола и адреналина. Спирометрическое обследование проводилось натощак, а за 8 часов до обследования отменялись симпатомиметики. Результаты выражались в % к должным величинам [38]. Изменения показателей ФВД в процессе фармакологического тестирования («+» — возрастание или «-» — убывание) считались значимыми, если они превышали 10% от должных значений, поскольку расчет по отношению к должным значениям более объективно отражает степень обратимости бронхиальной обструкции [39].

Тестирование проводилось по следующей схеме:

- 1) исходное спирометрическое исследование;
- 2) ингаляция одного из бета-2-агонистов (400 мкг альбу-терола или фенотерола);
- 3) повторное спирометрическое исследование через 20 мин;
- 4) ингаляция 1 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида с помощью небулайзера генерирующего частицы размером не более 5 мкм;
- 5) повторное спирометрическое исследование через 10 мин.

Изначально распределение пациентов на группы не зависело от выбора бета-2-агониста для обследования. Полученные результаты анализировались слепым методом двумя не контактирующими между собой лицами. Статистический анализ проводился с использованием парного и непарного тестов Стьюдента [29], поскольку распределение в группах было нормальным.

Исходно все обследуемые были распределены на группы в зависимости от ответа на адреналин без учета типа бета-2-агониста (табл. 8). Результаты этого исследования оказались сходными с полученными ранее данными [33].

Таблица 8

Результаты обследования в группах в зависимости от ответа на адреналин после предварительной ингаляции бета-2-агониста ($X \pm m$)

Группы пациентов	ОФВ ₁ , %	Δ ОФВ ₁ бета-2 %	Δ ОФВ ₁ адр, %
1) (n=174)	59.9±1.11	7.53±0.36	0.9±0.18**
2) (n=387)	61.2 ±0.96	22.1±0.65**	-0.8±0.24 ^{нд}
3) (n=151)	59.7±1.03	14.1±0.87**	19.6±0.78**
4) (n=138)	60.0±1.19	15.7±0.93**	-23.5±1.08**

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ую сек; Δ ОФВ₁ бета-2 — ответ на бета-2-агонист; Δ ОФВ₁адр — ответ на адреналин; ** — достоверность различия по тесту Стьюдента ($p < 0,01$): группы 2), 3) и 4) по сравнению с группой 1); нд — нет достоверного различия.

Итак, в двух обследуемых группах (3-й и 4-ой) ответ на ингаляцию адреналина после бета-2-адреномиметика в одних случаях был положительным, а в других отрицательным — у больных развивалась стимулированная адреналином бронхоконстрикция. Из данных табл. 8 видно, что распределение по ответу на адреналин после предварительной ингаляции бета-2-агониста выделяет субъектов с положительным, отрицательным результатом, а также с отсутствием ответа на него. При этом ответ на бета-2-адреномиметик может быть положительным (группы 2, 3 и 4), а может и совсем отсутствовать (группа 1). В первом случае — положительного ответа на адреналин — больные ощущали более свободное дыхание, а во втором — его затруднение. При этом у ряда пациентов это сопровождалось кашлем. А при аускультации у них выслушивались высокотоновые хрипы. Полученные результаты еще раз подтвердили, что астматики различаются не только по величине показателей функции внешнего дыхания и ответу на бета-2-адреномиметики, но и по последующему ответу на ингалируемый им адреналин, который может быть абсолютно противоположным — положительным или отрицательным.

В этой связи было интересно сравнить величину и частоту стимулированной адреналином бронхоконстрикции в зависимости от типа предварительно ингалируемого бета-2-агониста (табл. 9).

Таблица 9

Величина стимулированной адреналином бронхоконстрикции после ингаляции альбутерола и фенотерола ($\bar{X} \pm m$)

Ингалируемый бета-2-агонист	Альбутерол (n=76)	Фенотерол (n=62)
Бронхоконстрикция на адреналин	-23.9 ± 1.01	-21.9 ± 0.98

Какие же выводы можно сделать из полученных данных? Во-первых, полученные результаты (табл. 8 и 9) свидетельствуют о том, что бронхиальная обструкция при астме проявляется не

столько снижением показателей ФВД и изменением ответа на фармакологические агенты, сколько появлением выраженной бронходилатации или бронхоконстрикции на ингалируемый после бета-2-агонистов адреналин. И во-вторых, можно видеть, что бронхоконстриктивное действие адреналина после предварительной ингаляции бета-2-агониста не зависит от типа последнего. В среднем величина бронхоконстрикции на адреналин одинакова в обоих случаях. Можно уверенно утверждать, что ни фенотерол, ни альбутерол сами по себе, а их взаимодействие с эндогенным адреналином астматиков и является причиной эпидемий внезапных смертей. Возможно, чтобы это окончательно доказать, требуются более масштабные исследования со всеми существующими бета-2-агонистами (в том числе и с препаратами длительного действия), но это не являлось нашей задачей.

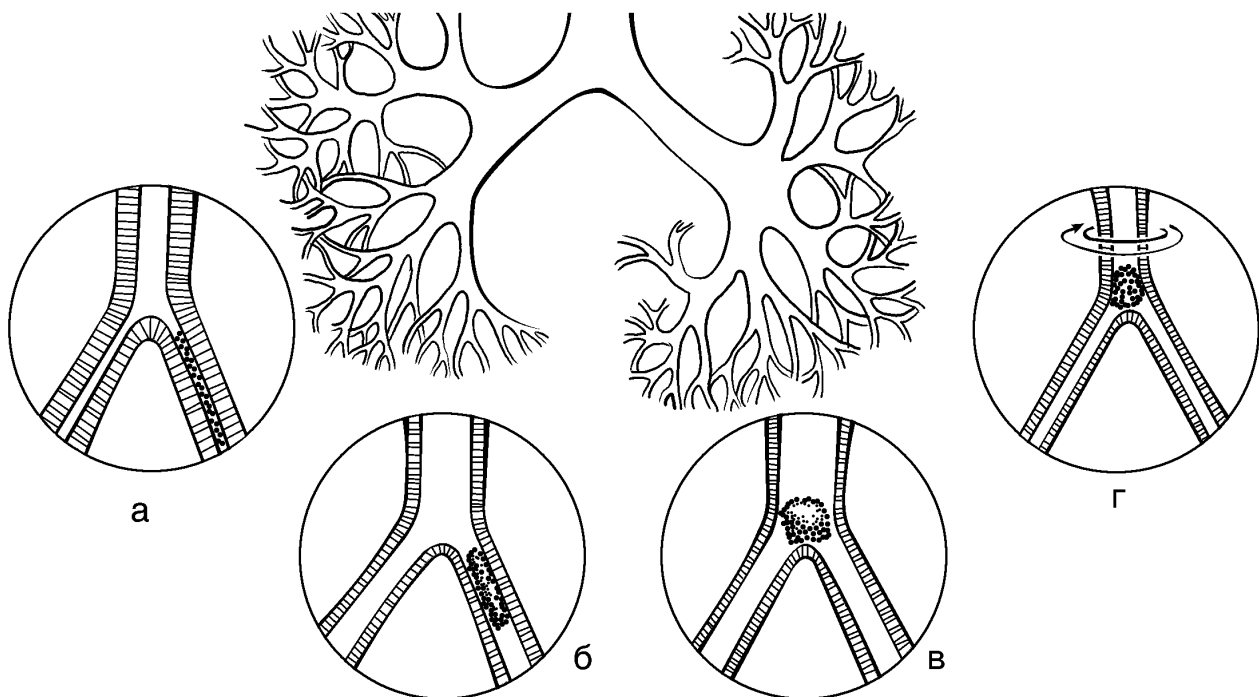


Рис. 8. Механизм развития альфа-стимулированной бронхоконстрикции:
а — закупорка мелкого бронха на фоне выраженного отека слизистой;
б — снятие отека ингаляцией альфа-стимулятора; *в* — продвижение слизистой пробки к месту дихотомического деления вышележащего бронха;
г — рефлекторный спазм и закупорка вышележащих ветвей с расширением зоны гиповентиляции

Что касается механизма возникновения бронхоконстрикции после ингаляции адреналина, то несомненно он связан с альфа-стимулирующим действием последнего, поскольку все бета-2-рецепторы связываются предварительным введением высокой дозы (400 мкг) бета-2-адреномиметика. А принимая во внимание ключевую роль воспаления при астме, можно сделать вывод о связи бронхоконстриктивного эффекта с воспалительным отеком слизистой оболочки бронхиального дерева. Ранее нами было установлено, что снятие адреналином отека слизистой может привести в движение мелкие слизистые пробки, obturating просвет дыхательных путей, которые перекрывают просвет периферических бронхов в месте их дихотомического деления, вызывая выраженную бронхоконстрикцию вместо ожидаемого бронходилатирующего эффекта. Этот механизм представлен на рис. 8 из нашей книги «Эволюция астмы...» [33]. Что же касается случаев отсутствия ответа как на бета-2-агонисты, так и на адреналин, то, как уже говорилось выше, они связаны с накоплением в просвете дыхательных путей астматиков большого количества слизи. Именно нарастающая закупорка бронхиального дерева образующимся секретом приводит к снижению обратимости обструктивного синдрома при астме [32, 33].

Таким образом, прогрессирование воспаления при астме — это нарастающее снижение показателей ФВД и обратимости бронхиальной обструкции бронхорасширяющими средствами, в частности, бета-2-агонистами. При неблагоприятном течении болезни поступление этих препаратов в организм астматика приводит к конфликту с собственным адреналином (уровень которого значительно повышен), что приводит к альфа-стимулированной бронхоконстрикции и внезапной смерти больного. Основной же причиной необратимой обструкции, приводящей к фатальным приступам удушья, является механическая закупорка воздухопроводящих ветвей слизию. И это подтверждается многочисленными патологоанатомическими данными, описанными в медицинской литературе. Приведем пример: «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» [34].

Обращает на себя внимание тот факт, что нарушение слизеобразования с закупоркой мелких бронхиальных ветвей сохраняется у больных с астмой даже в благополучный — межприступный — период ремиссии. Это свидетельствует о том, что, будучи запущенной вполне конкретной причиной воспалительный процесс в бронхиальном дереве продолжает прогрессировать даже в ремиссии болезни, приводя в конечном итоге к необратимой обструкции [35], при которой малоэффективно большинство противоастматических средств. А изначальная причина болезни — инфицирование дрожжеподобными грибами — в силу вполне определенных иммунологических механизмов (о которых говорилось выше) приводит только к переключению с Th1– на Th2–хелперный ответ и последующей активации эозинофильного воспаления в бронхиальном дереве.

В дальнейшем процесс прогрессирования воспаления в дыхательных путях, сопровождаясь присоединением вторичной микробной и вирусной инфекции, на фоне эпидемий респираторных заболеваний, подчиняется лишь закономерным общебиологическим законам и уже не зависит от вызвавшей его причины. Что касается атопии и аллергических реакций, связанных с ней, то они являются не более чем фактором, усугубляющим течение болезни, «подпитывая» в какой-то мере воспалительный процесс.

3.2. Астма: волнообразное течение от дебюта до финала

Проведенные ранее исследования эволюции бронхиальной обструкции при астме [33], (рис. 9) демонстрируют, что, по мере увеличения длительности заболевания, на фоне снижения показателей ФВД последовательно появляются положительные и отрицательные «волны» ответа на адреналин, причем нередко бронхоконстрикторный эффект адреналина превышает бронходилатирующий.

А данные по длительности заболевания из этих же исследований выявляют тот факт, что эволюция бронхиальной обструкции проявляется в дебюте «волной» альфа-стимулированной бронходилатации, а в финале — альфа-стимулированной бронхоконстрикции.

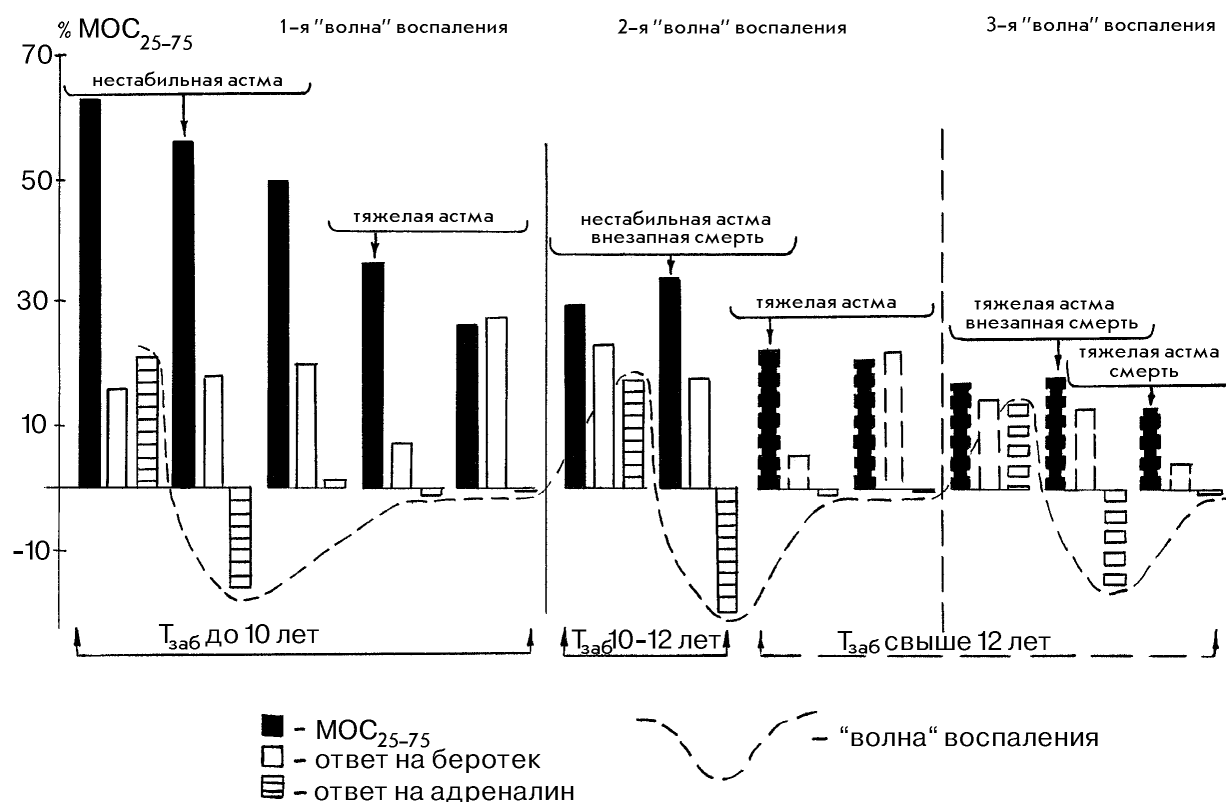


Рис. 9. Эволюция бронхиальной обструкции у больных астмой

Результатом первой «волны» воспаления является формирование различных вариантов обструкции дыхательных путей: в одном случае с преобладанием спазма бронхов, а в другом — их obturации слизистыми пробками. Начало новой —

второй — «волны» воспаления и дальнейшее прогрессирующее бронхиальной обструкции приводит к появлению выраженной альфа-стимулированной бронхоконстрикции и неконтролируемой ситуации. Если предположить, что эволюция астмы происходит закономерно (см. рис. 9 — пунктирная линия), то дальнейшее прогрессирование обструкции дыхательных путей может развиваться по двум вариантам: усиление бронхоспазма или усугубление нарушений экспекторации до крайне тяжелой степени.

Во первом случае терапия стероидами и бронхолитиками эффективна, а во втором — нет. И результатом второго варианта может быть трагический исход заболевания. Подтверждением этому и являются данные патологоанатомических исследований о множественной обтурации бронхов слизистыми пробками у умерших от астмы лиц [34]. И никакое воздействие на первопричину болезни — грибковую инфекцию или на сопутствующую атопию не решит проблемы.

Рассуждения о закономерной — «волнообразной» — эволюции астмы означают, что каждый конкретный этап в развитии бронхиальной обструкции определяется увеличением ЧАСТОТЫ тех реакций на бета-2 и альфа-стимуляцию, которые для него характерны. Ну а тот факт, что прогрессирование нарушений проходимости дыхательных путей при астме связано 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.

3.3. Принципиальный подход к лечению астмы — патогенетический

Итак, будучи запущенной воспалительным процессом в результате инфицирования грибковыми микроорганизмами, астма начинает прогрессировать по общебиологическим законам. И несмотря на то, что эозинофильный характер воспаления зависит от перехода с Th1– на Th2–хелперный путь реагирования, рецидивы и обострения болезни бывают нередко связаны с классическим — нейтрофильным воспалением, определенным врожденными механизмами иммунитета. Поэтому воздействие на изначальную причину — грибковую инфекцию — в таком случае не способно остановить персистирование воспаления и прогрессирование астмы, поскольку к болезни, как правило, присоединяется вторичная инфекция, вызванная условно патогенной микрофлорой, усугубляющая этот процесс. Но самое главное заключается в том, что финал болезни — фатальный приступ удушья — связан вовсе не с действием причинного фактора, а с тотальной закупоркой периферических воздухопроводящих ветвей. Еще раз обратимся к данным из 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.*) [40].

И еще раз напомним ранее приведенные данные зарубежных исследователей: «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» [34].

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...» [41]. 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 брон-

хоспазм), а тотальной закупоркой всех воздухопроводящих ветвей — от бронхов до респираторных бронхиол. Вот почему у астматиков «со стажем» становится малоэффективной ингаляционная кортикостероидная терапия, и им вынужденно назначаются системные стероиды.

Поэтому принципиальный путь лечения должен быть направлен на главный патофизиологический синдром, а именно — на бронхиальную обструкцию. При этом, в первую очередь, основные усилия следует направлять именно на предотвращение механической обтурации мелких бронхов и бронхиол слизью. Это совсем не означает, что не нужно воздействовать на бактериальную и грибковую инфекцию в дыхательных путях, сопутствующие аллергические реакции на фоне атопии с высокой концентрацией IgE, поскольку все они, «подпитывая» воспалительный процесс в бронхиальном дереве, способствуют прогрессированию астмы и ее основного — обструктивного — синдрома. Нашей задачей не являлось описание подходов к коррекции нарушений бронхиальной обструкции, вообще, и слизееобразования в дыхательных путях, в частности. Эти вопросы освещены нами ранее и соответствующие публикации приведены в списке литературы. Но следует подчеркнуть следующее:

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОПЫТКИ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ТОЛЬКО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ И БРОНХОРАСШИРЯЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ (КАКИМИ БЫ ЭФФЕКТИВНЫМИ И БЕЗОПАСНЫМИ ОНИ НЕ БЫЛИ) — ЭТО ПУТЬ В ТУПИК!

А любой тупик в медицине — это миллионы потерянных жизней. На этом мы и поставим точку.

Заключение

Итак, подводя заключение изложенному материалу, следует подчеркнуть, что все попытки авторов доклада GINA 2002 свести причину возникновения астмы к воздействию разнообразных факторов, сталкиваются, во-первых, с невозможностью существования множества причин для одной и той же болезни. Во-вторых, эти, так называемые, факторы риска болезни существовали всегда, и человек в своей повседневной жизни сталкивался с ними постоянно в прошлом, сталкивается в настоящем и будет сталкиваться в будущем. При этом, их воздействие не проясняет необъяснимого роста заболеваемости бронхиальной астмой, утяжеления ее течения и увеличения смертности от нее. И только единственный фактор — рост «зараженности» общества дрожжеподобными грибами рода *Candida*, можно сопоставить с ростом заболеваемости астмой, наблюдающимся в последнее столетие.

По-видимому, микроорганизмы вообще, как причина многих неспецифических воспалительных заболеваний, а не только астмы, имеют большее значение, чем им сейчас придается. И это, в первую очередь, касается случаев, когда бактерии и грибы воздействуют на органы и системы макроорганизма не «лобовой» атакой, как, например, при нагноительных заболеваниях, а более изощренно — путем переключения работы иммунной системы на несвойственный ей путь. Как, например, это наблюдается в случае бронхиальной астмы. Вероятно и то, что соотношение между грибами и бактериями в микробиологической «нише» макроорганизма является основным регулятором функционирования иммунитета человека. И любое отклонение в его количественном или качественном составе, что, например, наблюдается при дисбактериозе кишечника, может привести к самым непредсказуемым последствиям. По-видимому, настала пора пересмотра взаимоотношений человека и микроба, как единой системы, в которой оба «партнера» должны поддерживать корректные правила игры. И такой пересмотр, в конечном итоге, может привести к существенному изменению наших

представлений о причинности в медицине вообще, так же, как мы попытались это сделать в частности, касаясь лишь одной болезни — бронхиальной астмы.

Ну а глобальный пересмотр проблем медицины представляется нам работой на долгий срок — на десятилетия, если не на столетия. А эта небольшая книга — лишь попытка поставить все на свои места в одной частной проблеме, имя которой — бронхиальная астма. И насколько эта попытка удалась, покажет время и общественная практика, ибо они и есть единственные арбитры в признании любой истины.

С уважением ко всем читателям, В. Солопов

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ., М.: Атмосфера, 2002.
2. Колдынская Э.И., Коноплева В.И., Коршунова Л.В. и др. Микробиологическое исследование мокроты у больных бронхиальной астмой. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. Приложение. 11-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. М., 2001, с. 36.
3. Ариевич А.М., Степанищева З.Г. Кандидомикозы как осложнение антибиотикотерапии. М.: Медицина, 1965, 299 с.
4. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. М.: Медицина, 1979, 254 с.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М.: Триада-Х, 2000, 472 с.
6. Большая Медицинская Энциклопедия. Издание третье. М.: Советская энциклопедия, т. 10, с. 78.
7. Прилуцкий А.С., Моргун Е.И., Лысенко К.Л. и др. Иммунодиагностика обострения микотического процесса при бронхиальной астме с кандидозной сенсibilизацией. АСТМА, 2001, т. 2, № 1, с. 138.
8. Cassone A. Cell-mediated immunity mechanisms in fungal infections. In: Jacobs P., Nall E. (eds). Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis. Marcell Dekker, NY, 1997, pp. 130–131.
9. Takao S., Smith E.H., Wang D., Chan C.K., Bulkley G.B., Klein A.S. Role of reactive oxygen metabolites in murine peritoneal macrophage phagocytosis and phagocytic killing. *Am J Physiol*, 1996, Oct. 271: 4, Pt. 1, 1278–1284.
10. Marodi L., Tournay C., Kaposzta R., Johnston R.B., Moguilevsky N. Augmentation of human macrophage candidacidal capacity by recombinant human myeloperoxidase and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Infect. Immun.* 1998, Jun, 66 (6): 2750–2754.
11. Okuda T, Yasuoka T, Oka N. Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991. 49: 183–186.

12. Cenci E., Mencacci A., Spaccapelo R., Tonnetti L., Mosci P., Enssle K.H., Puccetti P., Romani L., Bistoni F. T helper cell type 1 (Th1)- and Th2-like responses are present in mice with gastric candidiasis but protective immunity is associated with Th1 development. *J. Infect. Dis.*, 1995, May, 171: 5, 1279–1288.
13. Ashman R.B., Papadimitriou J.M. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. *Microbiol. Rev.*, 1995, Dec, 59: 4, 646—672.
14. Tonnetti L., Spaccapelo R., Cenci E., Mencacci A., Puccetti P., Coffman R.L., Bistoni F., Romani L. Interleukin-4 and -10 exacerbate candidiasis in mice. *Eur. J. Immunol.*, 1995, Jun., 25: 6, 1559–1565.
15. Cenci E., Romani L., Mencacci A., Spaccapelo R., Schiaffella E., Puccetti P., Bistoni F. Interleukin-4 and interleukin-10 inhibit nitric oxide-dependent macrophage killing of *Candida albicans*. *Eur. J. Immunol.*, 1993, May 23: 5, 1034–1038.
16. Romani L., Puccetti P., Mencacci A., Cenci E., Spaccapelo R., Tonnetti L., Grohmann U., Bistoni F. Neutralization of IL-10 up-regulates nitric oxide production and protects susceptible mice from challenge with *Candida albicans*. *J. Immunol.*, 1994, Apr, 1, 152: 7, 3514–3521.
17. Mencacci A., Spaccapelo R., Del Sero G., Enssle K.H., Cassone A., Bistoni F., Romani L. CD4+ T-helper-cell responses in mice with low-level *Candida albicans* infection. *Infect. Immun.*, 1996, Dec, 64: 12, 4907—4914.
18. Segal E., Lehrman O., Dayan D. Adhesion and interaction of *Candida albicans* with mammalian tissues in vitro and in vivo. *Methods Enzymol.*, 1995, 253: 439–52.
19. Роль кишечных инфекций в развитии кожных заболеваний и аллергии. *ТОП Медицина. Международный медицинский журнал*, 1995, № 1, с 4–8.
20. Schafer T., Kramer U., Dockery D. et al. What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy and Asthma Proc.* 1999, 20, № 1, p. 23–27.
21. Increased prevalence of dyspepsia in asthma. *Abstr. Pap. to be Presented during Scientific Sessions AAAAI 56th Annual*

Meeting, Research Triangle Park, N.C., March 3–8, 2000. Powell N., Beech T., Knight W., Huntley B. J. *Allergy and Clin. Immunol.* 2000. 105, № 1, Pt. 2. S. 317.

22. Role of immunisations and infections for the development of atopy: Rapp. 27e Journee Paris. *Immuno-allergol. Infant.*, Paris, 20 nov., 1999. Von Mutius E. *Rev. fr. allergol. et immunol. clin* 1999, 39, N 8, 649–652.

23. Atopie, famille et societe: Rapp. 8es Journees Parisien. *Allerg. et Soc. Fr. Allergol. et Immunol. clin.*, Paris, 12–14 janv., 2000. Pruszkowski A. *Rev. fr. allergol. et immunol. clin.* 2000. 40, № 1. 105–109.

24. Residential mold exposure among latino families with an asthmatic child: Abstr. Pap. to be Presented during Scientific Sessions AAAAI 56th Annual Meeting, Research Triangle Park, N.C., March 3–8, 2000. Wahlgren D.R., Meltzer S.B., Meltzer E.O., Hovell M.F. *J. Allergy and Clin. Immunol.* 2000. 105, № 1, Pt 2. S 334.

25. The role of atypical organisms in asthma Daian Cristina M., Wolff Alan H., Bielory Leonard. *Allergy and Asthma proc.* 2000. 21, № 2. P. 107–111.

26. Morgenroth K., Wettengel R., Newhouse M. *Bronchial asthma.* Boehringer Ingelheim International GmbH, 1987, p. 54.

27. 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.

28. Солопов В.Н., Догадкина С.Б. Механизмы гиперреактивности бронхиального дерева у лиц молодого возраста. В кн.: В.Н. Солопов. *Астма и больной.* М.: Медицинский кооператив «Пульмонолог», 1992, с. 51–57.

29. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* Пер. с англ. М.: Практика, 1999, 459 с.

30. Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 1968, 42 (4): 203–232.

31. Pauwels R., Snashall P.D. *A practical approach to Asthma.* CBA Publishing Services. Printed by Adlard & Son Ltd., Dorking, 1986.

32. Солопов В.Н. Мукоцилиарный транспорт у больных обструктивными заболеваниями легких (Диагностика нарушений

и принципы их коррекции). Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 1987, 21 с.

33. Солопов В.Н. Эволюция астмы: адреналин лечит, адреналин убивает. М., 1992, 85 с.

34. 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.

35. Finucane K.E., Greville H.W., Brown P.J.E. Irreversible airflow obstruction. Evolution in asthma. *Med. J. Austr.*, 1985, 142: 602–604.

36. 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.

37. 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.

38. Morris JF, Koski A, Breese JD: Normal values and Evaluation of Forced End–Expiratory Flow. *Amer Rev Resp Dis* 1975; 111: 755–762.

39. Brown RD, Grattan G: Reversibility of airflow obstruction. *Lancet* 1988; 1: 586–587.

40. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1985, с. 22–23.

41. 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.

Оглавление

Об авторе	4
Предисловие	5

ЧАСТЬ I. GINA 2002: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Глава 1. Бронхиальная астма — серьезная проблема современной медицины	9
Глава 2. Определение болезни и патологические процессы при бронхиальной астме	14

ЧАСТЬ II. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ АЛЛЕРГИЯ ПРИЧИНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ?

Глава 1. Астма — следствие одной причины или многих факторов риска?	23
Глава 2. Истинная причина бронхиальной астмы: внутренняя или внешняя?	31

ЧАСТЬ III. ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

Глава 1. Воспаление и врожденный иммунитет	35
Глава 2. Воспаление и приобретенный иммунитет	41
Глава 3. Бронхиальная астма, атопия и иммунитет	47

ЧАСТЬ IV. АСТМА. ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ — ИНФЕКЦИЯ

Глава 1. Потенциальные свойства микроорганизма, «виновного» в развитии астмы	51
Глава 2. Грибы рода <i>Candida</i> , иммунная защита и бронхиальная астма	59
Глава 3. Астма, атопия и грибковая инфекция:факты из литературы	65

ЧАСТЬ V. ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ — НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР АСТМЫ

Глава 1. Физиологическая функция бронхиального дерева и первичная гиперреактивность	72
--	----

Глава 2. Отбор субъектов для изучения гиперреактивности. Программа исследования	79
Глава 3. Природа и частота первичной гиперреактивности	82

ЧАСТЬ VI. ФОРМИРОВАНИЕ, ТЕЧЕНИЕ АСТМЫ И ЕЕ ИСХОДЫ

Глава 1. Этапы формирования астмы и атопии	89
Глава 2. Дебют: от «астматического бронхита» до бронхиальной астмы	92
Глава 3. Эволюция астмы — эволюция воспаления и ответа на адреналин	96
Заключение	111
Литература	113

«АСТМА–СЕРВИС» Д–РА В. СОЛОПОВА — 15 ЛЕТ УСПЕШНОЙ РАБОТЫ

У вас проблема?

Вы страдаете астмой, бронхитом или заболели впервые?

«АСТМА–СЕРВИС» Д–РА В. СОЛОПОВА

будет рад всегда вам помочь

**Мы проведем вам полное обследование, уточним
диагноз, подберем индивидуальное лечение
с помощью ультразвукового ингалятора**



И У ВАС НЕ БУДЕТ ПРОБЛЕМ!

Наш адрес:

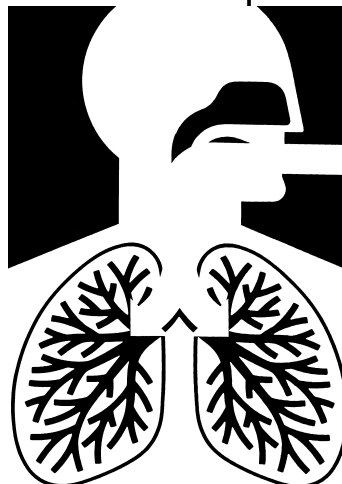
**г. Москва, ул. Ленская д. 28
(метро «Бабушкинская»)**

Подробная информация: 472–46–03

Наш адрес в Интернет: www.asthma.ru и www.astma.ru

Др. В.Н. Солопов: www.solopov.ru

«Астма–серия»



Книги
д-ра В. Солопова

Виктор Николаевич Солопов

АСТМА. ИСТИННАЯ ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ

Научный редактор И.В. Луничкина
Художники И.А. Королева, И.Б. Кузнецова

Формат А4

Электронная версия

По вопросам приобретения книги обращаться по адресу:
г. Москва, ул. Ленская, д. 28 «Астма–сервис»
тел.: (495) 472–46–03.