

Бронхиальная астма

Чучалин А. Г.

Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.

81 — М.: Медицина, 1985. 160 с., ил. 50 к. — 100 000 экз.

В книге комплексно освещены все аспекты бронхиальной астмы. Описаны факторы развития, иммунопатология астмы, клиническая картина болезни, медикаментозное и климатическое лечение больных, интенсивная терапия в приступном периоде. Подробно изложена клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении бронхиальной астмы.

Книга рассчитана на терапевтов.

Предисловие

Последние 20—30 лет характеризуются ростом заболеваемости и тяжести течения бронхиальной астмы. По социальной значимости бронхиальная астма выходит на одно из первых мест среди заболеваний органов дыхания.

Благодаря активным научным исследованиям врачебная практика обогащается новыми данными, которые касаются таких аспектов, как эпидемиология, иммунопатология бронхиальной астмы. Появляются принципиально новые методы исследования функции внешнего дыхания. Изучение клинической картины бронхиальной астмы пополнилось новыми данными. Так, в последние годы освещены такие вопросы, как обмен простагландинов у больных бронхиальной астмой и непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, особенности астмы физического усилия, астмы пищевого геноза. Расширились терапевтические возможности. Оценка с современных позиций традиционных медикаментозных средств, роль и место тех, которые появились в последнее время, — это важные вопросы практической медицины, требующие регулярного освещения. '

В данной книге автор, обобщив свой многолетний опыт работы, результаты научных наблюдений и исследований на кафедре внутренних болезней II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова и данные литературы, стремился ответить на вопросы, возникающие в повседневной клинической практике.

Член-корреспондент АМН СССР, зав. кафедрой внутренних болезней

II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова

А. Г. ЧУЧАЛИН

Издательство «Медицина», 1985

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Определение и классификация

АД - артериальное давление

БАЛТ — бронх-ассоциированная лимфоидная ткань ВГО - внутригрудной объем газа

ВИП — вазоактивный интестинальный пептид

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

IgG, IgM — иммуноглобулины КОМТ — катехол-о-метилтрансфераза ЛХФ - липидный хемотаксический фактор

МВЛ - максимальная вентиляция легких

МРС-А — медленно реагирующая субстанция анафилаксии

НСПП — нестероидные противовоспалительные препараты

НХФ - высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор ОПГ - общая плетизмография

ОФВ — объем форсированного выдоха

PGE, PGF — простагландины

ПСДВ - показатель скорости движения воздуха

ФАТ — фактор активации тромбоцитов

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ —циклический гуанозинмонофосфат

ЭХП - эозинофильный хемотаксический пептид

ЭХФА - эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии

В большинстве существующих в настоящее время определений бронхиальной астмы в качестве критериев используются преимущественно клинические признаки. Подчеркивают генерализованность и обратимость нарушений бронхиальной проходимости, повышенную чувствительность трахеи и бронхов к физическим или химическим раздражителям, наличие ночных приступов удушья.

В нашей стране наибольшее распространение получило определение болезни, данное Г. Б. Федосеевым (1982). Согласно этому определению, бронхиальная астма — самостоятельное хроническое, рецидивирующее заболевание, основным и обязательным патогенетическим механизмом которого является измененная реактивность бронхов, обусловленная специфическими иммунологическими (сенсibilизация и аллергия) или неспецифическими механизмами, а основным (обязательным) клиническим признаком — приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов.

В этом определении выделены основные признаки бронхиальной астмы: гиперреактивность бронхов, проявляющаяся спазмом гладкой мускулатуры, отеком и гиперсекрецией, и развитие удушья. Г. Б. Федосеев справедливо подчеркивает, что имеющаяся гиперреактивность бронхов может обуславливаться факторами, имеющими как иммунологические, так и неиммунологические механизмы.

Факторы, провоцирующие развитие астмы, настолько многочисленны и разнообразны, а варианты течения так непохожи, что возникает предположение о существовании нескольких заболеваний, различных по патогенезу, которые объединяются термином «бронхиальная астма».

Классификация отдельных форм бронхиальной астмы на протяжении всей истории ее изучения являлась предметом широкой дискуссии. В середине прошлого столетия интенсивно изучались неврогенные механизмы астмы и те больные, у которых неврогенный фактор был доминирующим. Следующим важным этапом было исследование аллергических реакций, их роли в возникновении и развитии бронхиальной астмы! В начале столетия возникла анафилактическая теория бронхиальной астмы, которая в 20-е годы трансформировалась в выделение атонической (аллергической) формы астмы [Собрание А. Ф. Дж., Cooke R. A., 1923].

Дальнейшее изучение механизмов болезни, а также тщательный анализ клинических проявлений и особенностей течения астмы позволили установить такое многообразие форм, которое нельзя было объяснить с позиций той или иной теории. Вследствие этого появляются обобщающие работы, в которых пытаются обосновать выделение наследственной формы болезни, токсической, психопатической, рефлекторной.

Практическое применение и наибольшее распространение получила классификация, предложенная Raskeman (1944), согласно которой выделяют экзогенную (extrinsic) и эндогенную (intrinsic) формы бронхиальной астмы.

При экзогенной форме удается с помощью аллергологического обследования установить повышенную чувствительность, выявить аллерген или группу аллергенов и доказать таким образом аллергическую природу болезни. Если аллерген выявить не удастся и природа болезни остается неясной, астму можно считать эндогенной. В нашей стране чаще использовалась классификация П. К. Булатова и А. Д. Адо (1968), согласно которой выделяют аллергическую (атоническую) и инфекционно-аллергическую формы болезни. В этой классификации нашла отражение попытка считать закономерным частое сочетание астмы с хроническим бактериальным бронхитом.

В последние 20 лет более подробно была изучена аспириновая (простагландиновая) астма, в основе которой лежат не аллергические реакции, а извращенная реакция простагландинов на нестероидные противовоспалительные средства (НСПП)У Выделена астма физического усилия, которая у

некоторых больных может быть особенностью течения болезни, а у других — основным синдромом. Вновь повысился интерес к неврогенным факторам, которые могут обусловить возникновение и прогрессирование болезни. Недостаточно изучены гормональные расстройства у больных бронхиальной астмой. Клинические наблюдения свидетельствуют о неслучайном сочетании некоторых эндокринопатий с астмой. V

Достижения последних 20—30 лет позволили конкретизировать генетические формы болезни. Особого внимания заслуживают формы, при которых нарушается баланс в функциональной активности адренергических и холинергических рецепторов. По-прежнему подчеркивают большое значение метеорологических факторов, а также инфекционных процессов в дыхательных путях.

В результате многочисленных наблюдений и специального обследования больных астмой можно считать, что механизмы становления болезни различны, причем у одного и того же человека можно наблюдать гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам и обострение астмы, спровоцированное вирусной инфекцией дыхательных путей, клинические черты астмы физического усилия и гормональные расстройства, повышенную чувствительность к нестероидным противовоспалительным средствам и метеорологическим факторам, значительную психоэмоциональную лабильность.

Принципиально важным следует признать выделение бронхиальной астмы как самостоятельной нозологической единицы с учетом существования клинических форм с преобладанием различных патогенетических механизмов/

Общепризнанной в настоящее время является классификация бронхиальной астмы Г. Б. Федосеева (1982). Автор выделяет этапы развития болезни, формы бронхиальной астмы, патогенетические механизмы, тяжесть течения бронхиальной астмы, фазы течения бронхиальной астмы и осложнения.

Классификация бронхиальной астмы [по Федосееву Г. Б., 1982] I. Этапы развития бронхиальной астмы

1. Состояние предастмы. Этим термином обозначаются состояния, представляющие угрозу возникновения бронхиальной астмы. К ним относят острый и хронический бронхит, острую и хроническую пневмонию с элементами бронхоспазма, сочетающиеся с вазомоторным ринитом, крапивницей, вазомоторным отеком, мигренью и нейродермитом при наличии эозинофилии в крови и повышенного содержания эозинофилов в мокроте, обусловленные иммунологическими или неиммунологическими механизмами патогенеза.

2. Клинически оформленная бронхиальная астма — после первого приступа или статуса бронхиальной астмы

II. Формы бронхиальной астмы

1. Иммунологическая форма

2. Неиммунологическая форма

III. Патогенетические механизмы бронхиальной астмы

1. Атонический — с указанием алергизирующего аллергена или алергенов

2. Инфекционнозависимый — с указанием инфекционных агентов и характера инфекционной зависимости, которая может проявляться стимуляцией атопической реакции, инфекционной алергией и формированием первично измененной реактивности бронхов

3. Аутоиммунный

4. Дисгормональный — с указанием эндокринного органа, функция которого изменена, и характера дисгормональных изменений

5. Нервно-психический с указанием вариантов нервно-психических изменений

6. Адренергический дисбаланс

7. Первично измененная реактивность бронхов, которая формируется без участия измененных реакций иммунной, эндокринной и нервной систем, может быть врожденной, проявляется под влиянием химических, физических и механических раздражителей и инфекционных агентов и характеризуется приступами удушья при физической нагрузке, воздействии холодного воздуха, медикаментов и т. д.

Примечание. Возможны различные комбинации механизмов, причем к моменту обследования один из механизмов является основным. У больного может быть и один патогенетический механизм бронхиальной астмы. В процессе развития бронхиальной астмы может происходить смена основного и второстепенного механизмов.

IV. Тяжесть течения бронхиальной астмы

1. Легкое течение

2. Течение средней тяжести

3. Тяжелое течение

V. Фазы течения бронхиальной астмы

1. Обострение

2. Затихающее обострение

3. Ремиссия

VI. Осложнения

1. Легочные: эмфизема легких, легочная недостаточность, ателектаз, пневмоторакс и т. д.

2. Внелегочные: дистрофия миокарда, легочное сердце, сердечная недостаточность и т. д.

Классификация Г. Б. Федосеева является одной из наиболее полных в настоящее время. Выделение предастмы имеет большое практическое значение. При оценке этого состояния следует принимать во внимание не только фоновые заболевания, способные трансформироваться в бронхиальную астму, но и повышенную реактивность бронхов, которую нужно считать обязательным признаком.

Важно выделять не только иммунологические формы болезни, но и клинические. Современная клиника накопила конкретный опыт по ведению больных аллергической, инфекционной формой бронхиальной астмы. Выделяют аспириновую (простагландиновую) форму болезни, астму физического усилия, неврогенную и смешанные формы болезни. В клинической практике часто выделяют стероидозависимую форму болезни.

Распространенность

В последние 2—3 десятилетия неоднократно публиковались данные по эпидемиологическому исследованию бронхиальной астмы. Однако результаты этих исследований оказались очень противоречивыми. Так, в Великобритании распространенность бронхиальной астмы колеблется от 0,4 до 10%. Причиной столь неоднородных данных является отсутствие общепринятого четкого определения болезни и надежных критериев, позволяющих отличать астму от других видов обструктивной болезни легких.

В различных регионах земного шара бронхиальная астма распространена неодинаково. Такие страны, как Новая Зеландия, Куба, Великобритания имеют высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмой. Полагают, что над островами повышается концентрация аллергенов как за счет произрастающих на островах растений, так и вследствие приносимых океаническими воздушными потоками аллергенов. В США бронхиальной астмой страдают 1—3% населения, разница зависит от географических зон.

Эпидемиологические исследования бронхиальной астмы в СССР показали, что в последние 30—40 лет болезнь стала довольно распространенной и в структуре заболеваемости занимает 3—4-е место. С 1920 по 1970 г. заболеваемость в Москве увеличилась более чем в 10 раз. Велики различия распространенности астмы на территории СССР. Высокая заболеваемость регистрируется в Средней Азии, Краснодарском крае, в то время как в северных районах страны бронхиальная астма составляет лишь 1%. Изменилась и структура самого заболевания. Так, атопическая форма распространена в Краснодарском крае, в то время как в средней полосе преобладает инфекционно-аллергическая форма. Разделение бронхиальной астмы на аллергическую и инфекционную форму в достаточной степени условно. Известно много клинических наблюдений, когда атопическая форма болезни присоединением инфекции, к которой больные всегда были сочувствительны, трансформировалась в смешанную форму. Вирусно-бактериальные воспалительные процессы начинают играть доминирующую роль в возникновении обострений астмы.

Бронхиальная астма может развиваться в любом возрасте, однако примерно в половине случаев она начинается в детстве и еще у 30 % больных — в возрасте до 40 лет. В детском возрасте чаще болеют мальчики, в зрелом возрасте эта разница сглаживается.

Факторы, способствующие развитию астмы

Наследственность. Генетическим факторам бронхиальной астмы уделяется большое внимание. Описаны случаи заболевания астмой у однояйцевых близнецов; у детей, матери которых больны астмой; в нескольких поколениях одной и той же семьи. Клинико-генеалогический анализ обнаруживает наследственный характер астмы у 1/3 больных, причем гораздо чаще у страдающих атопической формой заболевания. При этой форме, если болен один из родителей, вероятность астмы у ребенка составляет 20—30%, а если больны оба родителя, она достигает 75%. Аспириновая астма не наследуется. В многочисленных исследованиях показано, что повышенная чувствительность к НСПП приобретает.

Роль генетического фактора в развитии астмы иногда ставит непростые вопросы деторождения. Следует, пожалуй, исходить из принципа возможности генетического контроля и при правильном развитии ребенка свести до минимума вероятность возникновения бронхиальной астмы.

Аллергены. Полагают, что большинство аллергенов, вызывающих астматические приступы, содержится в воздухе. Речь идет о пыльце растений, микроскопических грибах, домашней пыли, перхоти животных и многих других веществах растительного и животного происхождения. Вызывают удивление ничтожность концентрации аллергена, способная вызвать приступ удушья, и быстрота бронхоспастической реакции. Недостаточно изучены пути проникновения и

распространения аллергена в организме, но механизм аллергической реакции исследован довольно подробно (см. Иммунопатология астмы).

Менее изучена пищевая аллергия. Уже давно известно, что отдельные пищевые продукты могут быть аллергенами для человека и вызывать экссудативный диатез, дерматит, крапивницу, отек Квинке и приступы бронхиальной астмы. Однако до настоящего времени проблема связи бронхиальной астмы с пищевыми аллергенами остается нерешенной.

Отсутствие глубоких научных исследований по проблеме пищевой аллергии объясняется рядом объективных причин. Одна из них связана с тем, что пищевая аллергия может реализоваться иммунологическими реакциями различного типа. Наиболее изучена гиперчувствительность к пищевым продуктам, которая обусловлена продукцией реагинов. Имеются сообщения о том, что пищевая аллергия может сопровождаться продукцией антител преципитинов, иммунных комплексов, а также повышенной чувствительностью замедленного типа. В связи с этим необходимо использовать большое число лабораторных тестов, с помощью которых можно было бы диагностировать и контролировать течение пищевой аллергии. Следующая объективная трудность — сочетание пищевой аллергии с ферментопатиями желудочно-кишечного тракта.

Трудно интерпретировать анамнестические данные. Больной в разные периоды может связывать с приемом продукта какие-то симптомы или, напротив, принимать его без каких-либо клинических проявлений, поэтому факт пищевой непереносимости часто требует дополнительного изучения. Сенсибилизация к определенным продуктам имеет устойчивый характер. При употреблении их в пищу развиваются тяжелые реакции. Аллергические реакции чаще вызывают рыба, шоколад, клубника. Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования свидетельствуют о растущем уровне пищевой аллергии. Так, за последние 20 лет в Стокгольме сенсибилизация к молочным продуктам возросла в 10 раз.

Среди факторов, способствующих возникновению пищевой аллергии, большое значение имеет состояние желудочно-кишечного тракта. У больных с пищевой аллергией часто обнаруживают симптомы холецистита, холецистопанкреатита, гастрита или колита. Полагают, что несовершенная ферментная обработка поступающих пищевых продуктов приводит к всасыванию и поступлению в кровеносное русло цельных белков. Они могут задерживаться эндотелием сосудов и вызывать сенсибилизацию.

Развитие аллергической реакции на уровне бронхолегочного аппарата, возможно, объясняется активно(метаболической функцией легких).

Нестероидные противовоспалительные препараты, Большинство больных бронхиальной астмой хорошо переносят прием ацетилсалициловой кислоты или другие средств из группы НСПП. Однако у некоторых больных прием НСПП вызывает удушье. Отмечено, что для НН₁ также характерны рецидивирующие синуситы и полипы носа. В литературе эти проявления получили название «аспириновая триада». У этих больных можно наблюдать и аллергические реакции: крапивницу, ангионевротический отек, пищевую непереносимость, но попытки найти специфические антитела реагиновой природы оказались безуспешными. Возникла своеобразная парадоксальная ситуация, когда непереносимость препаратов и клинические признаки аллергии как бы не имеют аллергической природы. Особенности течения заболевания и осложнений, а также необходимость особого терапевтического ведения больных с аспириновой триадой стимулировали исследование механизмов болезни.

Учет больных бронхиальной астмой с непереносимостью НСПП затруднен, так как основан преимущественно на анамнестических данных. Лабораторных тестов, подтверждающих заболевание, нет, а определение специфических антител не является надежным средством диагностики.

Используют методы провокационной диагностики, основанные на исследовании функции внешнего дыхания до и после приема небольшой дозы ацетилсалициловой кислоты.

Аспириновая триада у больных астмой встречается, по данным разных авторов, в 1—30% случаев. Столь широкий диапазон также свидетельствует о недостаточно эффективных методах диагностики, особенно на ранних стадиях болезни. В последние годы предложено много гипотетических теорий, в которых предлагается рассматривать аспириновую астму с разных позиций. Так, большое внимание уделяется участию калликреин-кининовой системы, активации комплемента, прямому влиянию НСПП на гладкую мускулатуру и иммунологическим механизмам. Однако наиболее продуктивным и приближающим нас к истинной природе явилось исследование механизмов влияния НСПП на процесс синтеза простагландинов.

Известно, что регуляция тонуса гладкой мускулатуры бронхиального дерева осуществляется автономной нервной системой: парасимпатической и симпатической. Большое значение имеют циркулирующие медиаторы, в том числе простагландины.

Астма и простагландины. Роль простагландинов в функционировании дыхательной системы стала активно исследоваться после того, как Main (1964) установил их влияние на тонус гладких мышц трахеи. Вскоре было показано, что PGE₂ вызывает дилатацию бронхов, а PGF_{2a} оказывает бронхоконстрикторное действие. В течение последнего десятилетия, когда нереспираторные функции легких изучаются особенно многопланово, пристальное внимание было уделено роли простагландинов в метаболической функции и их влиянию на вентиляционно-перфузионные отношения. Содержание той или иной серии простагландинов зависит от анатомического участка бронхолегочного аппарата. Так, PGE₂ присутствует в повышенной концентрации в стенке трахеи, бронхов и в меньшей степени в самой легочной ткани, PGF_{2II} в низкой концентрации в стенках бронхов и в повышенной — в легочной паренхиме. Подобное разделение играет определенную роль. PGE₂ в большей степени влияет на бронхиальную проходимость, в то время как PGF_{2o} на перфузионные процессы.

Легочная ткань дифференцирована в своем ответе на вид простагландинов и место их синтеза. Простагландины, которые были синтезированы в почках, кишечнике, матке и других органах и стали свободно циркулирующими биологическими веществами, инактивируются при прохождении малого круга кровообращения. При этом степень инактивации в здоровом легком превышает 95% и снижается при воспалительных процессах. Биологический процесс инактивации циркулирующих простагландинов не совсем ясен. Легочная ткань, как, впрочем, и другие ткани организма, захватывает небольшой процент циркулирующих простагландинов, поэтому сомнительно влияние клеточных дегидрогеназ и редуктазы в этой функции легких.

Вместе с тем органы дыхания являются местом активного синтеза PGE₂ и PGF_{2a}. Место синтеза простагландинов в легочной ткани, механизмы их высвобождения и транспорта продолжают исследоваться. Возможно, простагландины синтезируются в мембранах клеток, на уровень синтеза влияет повышение активности микросомальной функции. Повышенный синтез простагландинов происходит при участии АТФ. Механизм высвобождения простагландинов предположительно происходит за счет активации синтеза простагландинов; ингибирования систем ферментов, контролирующей кинетику простагландинов; нарушения сопряжения в ферментных системах, ответственных за синтез и инактивацию простагландинов; изменения функциональной активности клеток, синтезирующих простагландины.

В легких простагландины метаболизируются в 15-кетопростаглан-дины при участии фермента 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы. Под действием 13,14-редуктазы образуются 13,14-дегидропростаглан-дины из 15-кето-13,14-дегидропростагландинов. Дегидрогеназа и редуктаза проявляют одинаковую активность как к PGE₂, так и к PGF_{2a}. В отношении других простагландинов

легочная ткань не проявляет такой высокой метаболической активности. Так, в частности, в неизменном виде проходят малый круг кровообращения циркулирующие PGE₂.

Изменение активности простагландинов наблюдается при многих патологических процессах. Динамические сдвиги отмечены при гипо-кисических состояниях. На моделях с использованием легких животных проводилось исследование уровня простагландинов в оттекающей жи кости. Концентрация простагландинов изменялась соответственно степеню экспериментально созданной гипоксии. Добавление в перфузат лепкого индометацина ингибировало выход простагландинов. С помощью идентификации простагландинов выявлено преимущественное повышение концентрации PGE₂ и PGF_{2a}. При этом PGF_{2a} оказался в большей концентрации.

Характер изменений простагландинов лежит в основе интерпретаций бронхоспастических явлений при гипокисических состояниях. При расширении исследований по этому вопросу обнаружено, что при таких острых состояниях, как тромбоэмболия в системе малого круга кровообращения, степень бронхоспастической реакции не всегда определяется массивностью тромбоэмболии. Это несоответствие можно объяснить высвобождением разного количества PGF_{2a}, вызывающего эту реакцию. Патохимические изменения и, в частности, характер обмена простагландинов могут объяснить некоторые клинические проявления.

Изменения обмена простагландинов стали определять и при бактериальных воспалительных процессах в легочной ткани. Важно также признать изменяющуюся метаболическую функцию легких как в плане синтеза клеточных гормонов, так и их функциональной способности инактивировать циркулирующие по малому кругу кровообращения простагландины.

Исследование роли простагландинов при бронхиальной астме относится к одному из наиболее интересных современных вопросов. Это связано, с одной стороны, с теми функциональными возможностями, которые определяются участием простагландинов; с другой — возможностью скорректировать те нарушенные формы обмена простагландинов, которые приводят к развитию бронхиальной астмы. Повышенный интерес к простагландинам обусловлен также стремлением получить возможность их непосредственного применения в клинике, рассматривать их как своеобразную резервную терапию в тех случаях, когда бронходилатирующие средства (симпатомиметики и производные метил-ксантина) теряют свою активность у больных.

В экспериментальных работах было показано, что PGF₂, введенный животному внутривенно, вызывает расстройство дыхания по обструктивному типу. На модели изолированной гладкой мышцы трахеи было обнаружено бронходилатирующее действие PGE₂. Контрактура мышц трахеи и бронхов, вызванная ацетилхолином, ингибировалась PGE₂. Аналогичные данные были получены с гистамином и медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (MPC-A).

При сравнительном исследовании различных серий простагландинов и их влияния на тонус гладкой мускулатуры бронхов были получены данные по дифференцированному действию простагландинов. Бронхоконстрикторный эффект наблюдался при использовании PGF_{2a}. При этом ингибиторы ацетилхолина, гистамина и MPC-A не предотвращали действия PGF_{2a}. Уже к началу 70-х годов было показано, что простагландины способны предотвращать эффекты, вызванные медиаторами аллергических реакций, в то же время ингибиторы медиаторов не оказывали существенного влияния на биологическую активность простагландинов. Бронходилатирующее (PGE₂) или бронхоконстрикторное (PGF_{2a}) действие достигалось при ингаляционном способе введения.

Важным этапом явилась сравнительная характеристика бронходилатирующего эффекта изопrenalина и PGE₂. У морских свинок при внутривенном введении изопrenalин оказывает более выраженное бронхорасширяющее действие. Однако при ингаляционном способе введения отмечено преимущество PGE₂ перед изопrenalином. Установлено, что .

PGE как бронходилататор в 100 раз превышает активность изопрена-2. При этом оба вещества не оказывают заметного влияния друг на друга.

Экспериментальные исследования позволили подтвердить, что простагландины играют важную роль в формировании тонуса гладкой мускулатуры бронхов. PGE₂ оказались более активными, чем симпатомиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы.

После получения этих результатов были начаты исследования в клинике у человека. Бронхи человека оказались в 800 раз чувствительнее к действию простагландина, чем к гистамину. Ингаляционные тесты с PGF_{2a} вызывали бронхоспастические реакции только у лиц, страдавших бронхиальной астмой. В группе здоровых лиц PGF_{2a}, введенный ингаляционным способом, бронхоконстрикторного эффекта не давал. При исследовании простагландинов у людей, болеющих бронхиальной астмой, выявлен ряд закономерностей. Концентрация в крови PGE₂ и PGF_{2a} повышалась при обострении бронхиальной астмы. Установлена коррелятивная связь между повышением концентрации простагландинов в крови и клинической выраженностью обострения заболевания. Наибольшие изменения были отмечены при астматическом состоянии. Характер этих изменений достаточно подвижен и быстро возвращается к нормальному уровню с улучшением состояния больных.

Повышение уровня простагландинов регистрировалось при проведении ингаляционных провокационных тестов с аллергенами. Аллергический бронхоспазм сопровождался повышением в сыворотке крови уровня PGF_{2a}. Было обращено внимание на важность исследования коэффициента PGE₂/PGF_{2a}; у больных бронхиальной астмой он уменьшается из-за повышения уровня PGF_{2a}.

Следующим важным этапом явилось исследование влияния простагландинов на функцию внешнего дыхания. Оказалось, что бронхоконстрикторное действие PGF_{2a} можно прервать ингаляцией PGE₂. Каждый из простагландинов вызывал двухфазную реакцию. PGF_{2a} в первую фазу вызывал выраженную бронхоконстрикцию, во вторую — бронходилатацию. По степени выраженности преобладала бронхоконстрикторная реакция. Такая же последовательность в обратном порядке установлена при исследовании PGE₂. Первая фаза характеризовалась выраженным бронходилатирующим действием, которое сменялось непродолжительной и невыраженной фазой бронхоконстрикции. К ингаляционному действию простагландинов бронхи человека оказались гораздо чувствительнее, чем к известным медиаторам аллергических реакций. Так, бронхоконстрикторное действие PGF_{2a} в 8 раз превосходит действие гистамина. В то же время PGE₂ значительно превышает по бронходилатирующему действию симпатомиметики.

Клиническое изучение простагландинов у больных бронхиальной астмой показало, что PGE₂, введенный ингаляционным путем, значительно улучшает бронхиальную проходимость. Однако сразу же были отмечены и побочные реакции. Ингаляция простагландина вызывала удушливый кашель, который продолжался около 10—15 мин. Общая продолжительность бронходилатации, вызванная простагландином, составила 45 мин. Таким образом, хотя бронходилатирующий эффект значителен, но он непродолжителен и удушливый кашель столь выражен, что некоторые больные отказались от повторных ингаляций PGE₂. Ингаляции PGF_{2a} используют для получения бронхиального секрета и исследования мокроты в тех случаях, когда другими способами (за исключением бронхоскопии) не удается получить бронхиальный секрет у больных.

Большой интерес представляет сравнительная оценка PGE₁ и PGE₂ у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, а также у здоровых лиц. Установлено, что бронходилатирующее действие PGE₂ несравненно выше, чем у PGE₁. У больных астмой PGE₂ является самым активным бронходилататором. При хронических обструктивных бронхитах простагландины выраженного дилатирующего действия не вызывают.

В экспериментальных условиях удалось показать, что PGE₂ является также активным бронходилататором, но у человека в стенке бронхов и легочной паренхиме найти PGE₂ не удалось.

Относительная неудача в клинической апробации PGE₂ и PGE₁ побудила к поиску синтетических простагландинов, у которых был бы сохранен бронходилатирующий эффект естественных простагландинов, но устранены такие побочные реакции, как головная боль, удушливый кашель. В эксперименте на животных синтетический простагландин—11-дезоксипростагландин (11-ДПГ), близкий по структуре к PGE₂, не оказывал выраженного бронходилатирующего действия. В последующем был апробирован близкий по структуре синтетический простагландин — 15-метил простагландин E₁ (доксапрост). Он оказался в 70 раз активнее 11-ДПГ в бронходилатации по времени продолжалась дольше. Высказано теоретическое предположение, что изомер доксапроста будет обладать высоким эффектом бронходилатации.

Исследовалось также действие простагландинов серий А и В на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Установлено, что PGE₁, PGE₂, PGB₁ и PGB₂ обладают свойствами бронхоконстрикторов. Особенно выраженная бронхо-констрикция, превышающая действие PGF_{2α}, наблюдалась под влиянием PGB₂. Легочная ткань проявляет метаболическую индифферентность к циркулирующим простагландинам серий А и В.

Таким образом, большинство известных простагландинов у человека оказывает бронхоконстрикторное действие разной выраженности и лишь PGE₂ вызывают расслабление гладкой мышцы бронхов.

Регуляция синтеза простагландинов может осуществляться с помощью ингибиторов. Многие авторы подчеркивают, что эффективным ингибитором синтеза простагландинов является группа НСПП. По своей ингибирующей активности эти препараты распределяются следующим образом: мефенамовая кислота, индометацин, р-бифени-линацетиловая кислота, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота. Однако наибольшей активностью по отношению к легочной ткани обладает индометацин. Каждый орган имеет определенный порог чувствительности к группе НСПП. Механизм ингибирующего действия связан с прямым влиянием на синтез простагландинов.

Угнетение синтеза простагландинов под влиянием НСПП может вызывать дисбаланс с увеличением активности простагландинов с бронхоконстрикторным действием. Известно, что у больных астмой коэффициент PGE₂/PGF_{2α} уменьшается вследствие повышения активности PGF_{2α} (т. е. простагландина с бронхоконстрикторным действием). Большинство авторов, исследовавших обмен простагландинов, отмечают ингибирующее влияние ацетилсалициловой кислоты и близких препаратов на уровень PGE₂ и PGF_{2α}. Однако имеются сообщения и другого характера [Апульцина И. Д., 1980]. Под действием НСПП повышается концентрация PGF_{2α} у больных с аспиринотриадой, в то время как при других формах бронхиальной астмы действительно наблюдается ингибирующее влияние. Извращенная реакция на НСПП является отличительной чертой больных аспириновой триадой.

В последние годы стала разрабатываться новая концепция о том, что НСПП блокируют циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и тем самым увеличивают вероятность липоксигеназного пути. В процессе липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты повышается концентрация лейкотриена С и D. Лейкотриены являются химическим субстратом МРС-А. Таким образом, НСПП могут приводить к тому, что из тучных клеток и макрофагов высвобождаются лейкотриены С и D, хемотаксические субстанции, производные eicosatetraenoic acid. В профилактике астматической триады авторы большое значение придают инталу, как средству, стабилизирующему мембрану тучных клеток.

Однако имеются и другие данные о роли липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Беноксапрофен — новый противовоспалительный препарат, способный селективно

ингибировать липоксигеназу, не обладает защитными свойствами при аспириновой астме, поэтому под сомнение ставится роль липоксигеназного шунта в механизме аспириновой триады.

Таким образом, патогенез аспириновой триады остается неясным и продолжает активно исследоваться.

Метеорологические факторы. Лица, страдающие бронхиальной астмой, чувствительны к колебаниям погоды. Метеорологические факторы нередко служат причиной обострения бронхиальной астмы. Особенно плохо переносятся большими ветреная холодная погода. Многие из них не могут находиться на открытом воздухе, но и в помещении некоторые больные сохраняют повышенную чувствительность к резкой перемене погоды (приближающаяся гроза, резкий температурный переход, изменения атмосферного давления, влажности). Этим можно объяснить тот факт, что они себя лучше чувствуют в местах со стабильным микроклиматом. Отмечено улучшение состояния больных при спуске в шахту или подъеме на высоту. Некоторые больные в летний период стремятся провести отпуск в южных районах страны, у них часто наблюдается обострение астмы, связанное с периодом адаптации на юге, и обострение в период реадaptации после возвращения в места постоянного жительства. Особенно неблагоприятно сказывается нахождение на юге до теплых осенних месяцев и возвращение в северные города, когда погода уже неустойчива. V

К неблагоприятным факторам окружающей среды относятся повышение концентрации взвешенных частиц в воздухе, загазованность, особенно в больших городах. Это значительно усугубляет состояние больных бронхиальной астмой. В литературе есть описание последствий резкого повышения загрязнения воздушной среды города. Так, в Новом Орлеане выделили «астматические эпидемические дни». Обострение астмы наступает практически у 90% больных бронхиальной астмой. К неблагоприятным факторам погоды относят также смог, туманы.

Профессиональные факторы. В некоторых случаях развитие и прогрессирование бронхиальной астмы связано с вредными факторами на производстве. Так, были описаны профессиональные формы болезни, например у мехов-щико́в (урсоловая астма). В настоящее время известно большое число веществ, способных приводить к развитию профессиональной астмы. Особенно велика заболеваемость на производствах, где хромируют металлические изделия, работают с ванадием и платиной, красками, тканями (шерсть и лен). Опасным остается производство пластмасс, детергентов, лекарственных препаратов, особенно антибиотиков, нейролептиков, гормональных препаратов. Вспышки бронхиальной астмы стали описывать среди жителей сельских мест при использовании ядохимикатов. Так, при дефолиации хлопка наблюдаются токсические бронхиты и обострение бронхиальной астмы.

Патогенез профессиональной астмы может быть различным. В некоторых случаях обнаруживается высокий уровень IgE и можно предполагать иммунологический механизм. В других случаях более вероятно предположение о прямом раздражающем действии вредных веществ на дыхательные пути с освобождением медиаторов астмы.

Диагностика профессиональной астмы представляет определенные трудности, поскольку данные анамнеза следует подтвердить объективными тестами, а лабораторная диагностика профессиональной астмы еще несовершенна. Возникают сложности и с определением трудового прогноза у такого рода лиц.

Инфекция. У многих больных независимо от формы и природы бронхиальной астмы инфекция может быть причиной обострения. Кроме того, значительная частота инфекционных заболеваний дыхательного тракта у больных бронхиальной астмой наводит на мысль о несовершенном иммунитете. У части больных повторные вирусные и бактериальные воспалительные заболевания дыхательных путей предшествуют становлению астмы. У других больных рецидивирующая

инфекция дыхательных путей присоединяется позже и отягощает течение астмы. В настоящее время подчеркивается роль вирусов гриппа, парагриппа, риновируса и т. д. в развитии астмы.

Механизм развития астмы под воздействием инфекции остается неясным. Предполагается возможность бактериальной аллергии или других иммунных нарушений. Имеются данные о том, что вирусы способны вызывать дисбаланс адренергических и холинергических рецепторов и тем самым уже способствовать возникновению бронхиальной астмы.

Физическое усилие. Увеличение степени бронхиальной обструкции после физической нагрузки можно наблюдать почти у всех больных астмой, но у некоторых из них этот провоцирующий фактор становится доминирующим.

Ответ на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой имеет несколько фаз. Начальная и непродолжительная бронходилатация, начиная с конца 4-й минуты, сменяется увеличением сопротивления в дыхательных путях, что подтверждается снижением индекса Тиф-фно более чем на 10%. Этот индекс продолжает прогрессивно снижаться даже после прекращения физической нагрузки. В последующие 20—40 мин сохраняются признаки незначительной бронхиальной обструкции.

Помимо нарушения бронхиальной проходимости, что устанавливается по снижению индекса Тиффно, наблюдаются изменения остаточного объема легких: увеличиваются функциональная остаточная емкость легких и так называемый объем закрытия, который определяет процесс спадения бронхов раньше, чем будет достигнут уровень максимального выдоха.

При исследовании кривой поток — объем обнаружено, что изменения происходят на всех уровнях, часто наблюдается «воздушная ловушка» за счет дискинезии трахеи, в более тяжелых случаях вплоть до развития экспираторного стеноза трахеи. Однако, как правило, эти изменения имеют функциональный характер и регрессируют при успешном лечении основного заболевания.

Изменения функции внешнего дыхания обструктивного типа сопровождаются нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Снижается диффузия O₂ и выделение CO₂. Эти изменения характерны лишь для тяжелых проявлений астмы. Наиболее чувствительным является повышение лактата в крови, снижение рН. Эти изменения кислотно-основного состояния быстро приходят к норме, как только купируется астматическое удушье.

У практически здоровых людей также изменяется тонус бронхов в ответ на гипервентиляцию. Однако степень этих изменений никогда не достигает обструктивных расстройств. Снижение однокундного форсированного выдоха не превышает 10%.

Снижение толерантности к физической нагрузке часто совпадает с повышенной чувствительностью к метеорологическим факторам. Увеличение влажности, скорости ветра, резкие температурные колебания оказывают такое же влияние, как физическая работа. При исследовании, проведенном у детей [Gerschwin E., 1981], отмечено, что бронхиальная обструкция при физической нагрузке увеличивается с возрастанием влажности и менее выражена в условиях сухого климата.

Механизм астмы физического усилия продолжает активно изучаться. Маловероятно предположение о ведущей роли гипервентиляции и раздражения дыхательных путей холодным воздухом, приводящих к рефлекторному бронхоспазму.

К возможным причинам относят гипокапнию и ацидоз, но достоверно это не подтверждено, и пусковой механизм остается неясным. Считается, что высвобождение медиаторов астмы играет ведущую роль в развитии бронхоспазма при физической нагрузке. Идея о нарушенном биосинтезе простагландинов, выделяющихся при неспецифических воздействиях (гипервентиляция, гипоксия,

холод и т.д.), не подтверждается из-за малой эффективности ингибиторов синтеза простагландинов в профилактике астмы напряжения. Некоторый клинический эффект наблюдается при применении интала, стабилизирующего мембрану тучных клеток и предотвращающего высвобождение медиаторов астмы. Аллергический механизм не может объяснить действие физической нагрузки.

Психоэмоциональные факторы. Влияние психоэмоциональных факторов на течение астмы общепризнано, и многие исследователи считают астму психосоматическим заболеванием.

Среди больных бронхиальной астмой встречаются лица, у которых первый приступ удушья возник в ситуации острого нервного напряжения. Мы наблюдали больную с тяжелым течением бронхиальной астмы, у которой приступ удушья впервые возник на улице, когда на ее глазах произошла автомобильная катастрофа с гибелью людей. Известны обострения астмы, спровоцированные отрицательными эмоциями. Вместе с тем хорошо известно и благотворное действие психотерапии, в частности гипнотерапии, у больных астмой. Рефлекторный механизм в этих случаях не вызывает сомнения, но подробные детали его пока не изучены.

Патологическая анатомия

Морфологические особенности бронхиальной астмы долгие годы оставались мало изученными. В последние 2—3 десятилетия, когда участились случаи смерти больных бронхиальной астмой, появились более обстоятельные исследования по патологической анатомии этого заболевания. В клинической практике объектом исследования служат мокрота и материал биопсии стенки бронхов.

Исследование мокроты. Бронхиальный секрет — продукт жизнедеятельности серозных, бокаловидных и эпителиальных клеток. Вследствие повышенной сосудистой проницаемости к бронхиальному секрету часто примешивается серозный белковый компонент. Секрет, прошедший ротовую полость и химически обработанный слюной, является мокротой. Типичными элементами астматической мокроты являются спирали Куршманна и ди-пирамидальные кристаллы Шарко — Лейдена. Спирали Куршманна иногда имеют причудливую форму слепка бронхов, отдельные спирали достигают больших размеров. Они имеют в основном мукозный состав, поэтому отличаются повышенной вязкостью и стекловидной консистенцией. Вязкость бронхиального секрета также возрастает при пропотевании из сосудов легких альбумина, обладающего склеивающими особенностями. Кристаллы Шарко — Лейдена следует рассматривать как дериваты эозинофилов. Современный иммунохимический анализ мокроты позволяет определять в ней иммуноглобулины, ферменты, электролиты, белки, липиды, глико-протеины. При аллергической форме бронхиальной астмы можно выделить 2 группы больных, отличающихся по характеру мокроты. Большинство больных выделяют мокроту, содержащую конгломераты дегенерированных клеточных элементов и эозинофильный детрит; у меньшей части в мокроте содержатся немukoидные элементы. С присоединением инфекции мокрота становится гнойной. Исследование биопсийного материала. Этот метод не получил распространения, так как не дает новой информации, а главное может быть опасным. Для больных бронхиальной астмой биопсия слизистой оболочки стенки бронхов — это всегда травма, ухудшающая состояние.

Результаты патологоанатомического исследования. Смертельные исходы у больных бронхиальной астмой участились. Так, в Великобритании, дети в возрасте от 10 до 14 лет от бронхиальной астмы умирают чаще, чем от лейкозов. Описаны посмертные изменения легких у больных бронхиальной астмой, погибших внезапно (автомобильная катастрофа и другие причины).

При вскрытии грудной клетки обращают на себя внимание перерастянутые легкие, которые выполняют всю грудную полость. Передняя часть перикарда также прикрыта эмфизематозным участком легкого. Однако могут встречаться ателектазы, особенно в участках, прилежащих к кардиальной области. Течение астмы может осложниться пневмотораксом, что особенно часто встречается при проведении реанимационных мероприятий (массаж грудной клетки, катетеризация

подключичной вены, искусственная вентиляция легких). Однако деструктивная эмфизема встречается все же редко, поэтому в большинстве случаев можно проследить ненарушенную архитектуру легких.

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 и препятствуют поступлению формалина, поэтому консервацию можно осуществить лишь путем наливки сосудов. При микроскопическом исследовании отмечают большую распространенность слизистых пробок, достигающих иногда до легочной паренхимы. Наличие пробок в бронхах характерно для острого периода, но они могут быть обнаружены и в межприступном периоде.

Кистозные бронхоэктазы не относятся к разряду частых находок. Наиболее типичная их локализация — средние и верхние зоны. Вокруг бронхоэктазов расположены небольшие участки ателектазов.

С помощью гистохимического исследования содержимого бронхов выявляют как базофильный, так и эозинофильный компоненты. Иммунофлюоресцентная техника позволяет определять присутствие молекул альбумина в бронхиальном секрете, происходящее за счет дилатации и повышенной проницаемости капилляров подслизистого

Наблюдается обычно отек слизистой оболочки, мерцательный респираторный эпителий теряет реснички. Отмечаются дегенерация клеток, их метаплазия, в особенно тяжелых случаях их полная гибель. В этих случаях базальная мембрана оголяется и непосредственно соприкасается с воздушным потоком. Описана фиксация IgG и IgM на поверхности эпителиальных клеток. В условиях эксперимента установлено, что острое повреждение эпителиальных клеток может регенерироваться в течение 2—3 нед. Меняется соотношение бокаловидных желез и эпителиальных клеток в сторону превалирования первых.

Эти изменения, отражающие нарушение мукоцилиарного барьера, не относятся к патогномичным признакам бронхиальной астмы.

Подобные явления описывают при хронических бронхитах, некоторых профессиональных заболеваниях. Для бронхиальной астмы наиболее типичны изменения базальной мембраны. В норме толщина базальной мембраны 7 мкм, при бронхиальной астме она утолщается до 10—30 мкм, гиалинизируется. В ней откладываются IgM и C3-компонент комплемента по гранулярному типу.

Отмечены также определенные изменения гладких мышц бронхов. С уменьшением мукоцилиарного клиренса увеличивается гипертрофия гладких мышц. Недалеко от волокон находятся тучные клетки (лаброциты). При бронхиальной астме может сложиться ложное впечатление об уменьшении числа тучных клеток. Это связано с активным процессом их дегрануляции. С увеличением числа дегранулированных тучных клеток возрастает инфильтрация эозинофильными лейкоцитами. В последние годы медиаторам эозинофилов стали придавать большое значение в таких процессах, как хемотаксис, контроль числа дегранулированных тучных клеток. В подслизистом слое определяют повышенное содержание IgE. Морфологи подчеркивают гипертрофию и дегенерацию слизистых и бокаловидных желез у лиц, умерших от бронхиальной астмы.

Иммунопатология астмы

Бронхиальная астма у больных, страдающих атопией с положительными кожными и ингаляционными пробами, высоким уровнем IgE, несомненно, обусловлена иммунологическими нарушениями. Они обозначаются как повышенная чувствительность I типа. При других формах астмы иммунологические нарушения не выражены так явно, и аллергическая природа этих форм в рамках существующих представлений кажется сомнительной.

Между тем определение астмы как состояния повышенной реактивности бронхов, а часто и верхних дыхательных путей — органов легко ранимых и постоянно соприкасающихся с вредными факторами внешней среды, но имеющих мощную и тонко организованную систему защиты, заставляет предполагать, что в основе этой повышенной реактивности лежит местная поломка системы защиты и в первую очередь иммунной защиты.

Даже атоническую астму трудно представить без предположения о местном нарушении иммунитета. В эксперименте и у человека состояние анафилаксии, т. е. повышенной чувствительности с появлением антител — реагинов и соответственно повышением уровня IgE, можно вызвать только путем повторного парентерального введения антигена. Лица же, страдающие атопией, сенсибилизируются путем контакта с аллергеном через неповрежденную слизистую оболочку.

Тем не менее существующие в настоящее время знания в этой области не позволяют еще иметь сколько-нибудь цельного представления о данной патологии. Рассмотрим современные достижения, позволяющие понять иммунопатологию астмы.

Иммунная система органов дыхания

В процессе эволюции человека развилась иммунная система органов дыхания, которая позволяет эффективно противостоять в борьбе с бактериями, вирусами, грибами, микоплазмой и другими повреждающими факторами. Она достаточно мобильна и высоко дифференцирована. По иммунологической активности легкие не уступают таким широко признанным иммунным органам, как лимфатические узлы, лимфатические фолликулы тонкой кишки, селезенка. Иммунологические нарушения лежат в основе многих заболеваний дыхательной системы: бронхиальной астмы, эозинофильных пневмоний, легочных васкулитов, синдрома Хаммена — Рича, синдрома Гудпасчера, поражения легких при многих системных процессах. Особенностью иммунологических нарушений системы дыхания является выраженный полиморфизм патологических процессов.

Имуноморфологическая структура легочной ткани сложна. Лим-фоидные элементы были обнаружены на всех уровнях дыхательного тракта и в настоящее время получил распространение термин «бронх-ассоциированная лимфоидная ткань» (БАЛТ).

Мерцательный эпителий на всем протяжении содержит бактерицидную выстилку, состоящую из IgA и секреторного компонента. Комплекс этих соединений образует секреторный IgA, который содержится не только в слизистых оболочках дыхательных путей, но и желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей. Его физиологическая роль — уберечь слизистые оболочки от повреждающего действия бактерий и вирусов. Патогенные свойства бактерий связаны с их цитоадгезивным действием на эпителиальные клетки или лимфоидные элементы, лежащие под базальной мембраной. Секреторный IgA обладает свойствами защиты, предотвращая эту цитоадгезию. У человека может быть иммуно-дефицитное состояние по секреторному иммуноглобулину как врожденного характера (первичный), так и приобретенного (вторичный).

Возникновению иммунодефицита может способствовать синтез изомеров IgA, которые образуют слабые связи с секреторным компонентом. Он может быть предопределен недостаточной продукцией секреторного компонента, физиологическая роль которого сводится к тому, чтобы предотвращать быстрое разрушение IgA. При этом всегда возникает вопрос о взаимоотношении общего циркулирующего IgA и респираторного. Прямой коррелятивной связи нет. Секреторный IgA респираторных путей может быть в достаточной концентрации, в то время как циркулирующий резко снижен. В данном случае большое значение имеет автономная деятельность БАЛТ. С использованием современных методов было показано, как лимфоцит выходит из лимфатического узла под базальной мембраной, пенетрирует базальную мембрану, проходит через эпителиальные клетки и, как образно заметили французские авторы, «вальжно» располагается на ресничках мерцательного эпителия. Это смешанный лимфоцит, который активно синтезирует IgA. Современная

трактовка автономной функции БАЛТ сводится к тому, что в респираторных путях около 20% иммуноглобулинов образуется местью.

Возникает вопрос, насколько фатально для человека иммунодефицитное состояние по IgA, особенно если оно генетически обусловлено. Из практики известно, что такие люди могут быть предрасположены к инфекции не только дыхательных, но и мочевыводящих путей, а также желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем известны также случаи, когда при генетическом иммунодефицитном состоянии люди доживают до преклонных лет. Так устроена БАЛТ, которая компенсирует эту функцию.

Секреторный иммуноглобулин особенно повреждается при вирусно-бактериальных инфекциях и таким образом создается транзиторное иммунодефицитное состояние по IgA, что, возможно, и определяет тяжесть пневмонии.

Назальная мембрана в отличие от эпителиальных клеток является местом, где концентрируется IgG. Этот иммуноглобулин выполняет защитную функцию, и служит важным иммунологическим барьером для проникновения инфекции в нижележащие отделы дыхательных путей.

Базальная мембрана является также местом соединения комплексов антиген — антитело, где они могут задерживаться. Поэтому при иммунологических процессах можно наблюдать утолщение базальной мембраны, дезорганизацию основного вещества, появление депозитов. Иммунодефицит IgG ведет к расстройству местного иммунитета, которое имеет более глубокий характер. Иммунодефицит может касаться одного из! подклассов IgG.

Под базальной мембраной основным элементом БАЛТ являются лимфоидные узелки, свободно лежащие лимфоциты, тучные клетки, макрофаги. Здесь основное место концентрация иммуноглобулина класса M. IgM является белком первичного иммунного ответа. Его дефицит всегда свидетельствует о тяжелых иммунологических расстройствах, инфекционные процессы протекают особенно активно и плохо поддаются противовоспалительной терапии. В норме бронхиальный секрет не содержит IgM, в нем присутствуют только IgA и IgG и та часть] альбуминов, которая поступила из плазмы. Появление в бронхиальном секрете IgM свидетельствует об определенном характере воспалительных процессов. Так, его находят при микоплазменных пневмониях; пневмониях, возникающих у людей, профессия которых связана с разведением домашней птицы. IgM может входить в состав иммунных комплексов и таким образом поступать в бронхиальный секрет.

В норме в бронхиальном секрете IgE также не содержится. Его появление как иммуноглобулина, отражающего уровень реагинов, указывает на возникновение иммунологической реакции I типа. Уровни общего циркулирующего и специфического для определенных аллергенов IgE не связаны прямо. Может быть повышение концентрации специфических антител при нормальном уровне общего IgE.

В бронхиальном секрете также отмечается подобная диспропорция, причем возможно повышение IgE при нормальном сывороточном его содержании. IgE в большом количестве содержится в слизи, которая образуется в области миндалин, носа, слюны. Значительное количество IgE сосредоточено на поверхности базофилов и тучных клеток. Реакция антиген — антитело приводит к высвобождению медиаторов аллергического воспаления. Данных о физиологической роли IgD мало.

Таким образом, каждый класс иммуноглобулинов играет определенную роль в формировании иммунологического гомеостаза дыхательных путей и дифференцированно принимает участие в иммунном ответе. В норме в бронхиальном секрете присутствуют только IgA и IgG. При определенных патологических процессах появляются IgE и IgM. При аллергической бронхиальной

астме обнаруживается IgE. При некоторых формах бронхиальной астмы предполагается образование иммунных комплексов, в состав которых входит IgG или IgM.

Клеточный механизм иммунологической защиты органов дыхания представлен Т- и В-лимфоцитами. На поверхности эпителиальных клеток находятся преимущественно В-лимфоциты, которые специализируются на продукции антител, большей частью IgA. При исследовании клеточного состава бронхиального секрета, полученного при бронхиальном ла-важе, более 10% клеток составляют лимфоциты, причем большая часть приходится на В-лимфоциты. Однако среди них обнаруживаются и Т-клетки, которые преимущественно концентрируются в лимфоидных фолликулах под базальной мембраной. Лимфоидные фолликулы тесно прилежат к базальной мембране и лимфоциты способны выходить из фолликулов и проникать через базальную мембрану.

Большое значение в патогенезе бронхиальной астмы придается функциональному состоянию тучных клеток. Они содержатся в слизистой оболочке бронхов, располагаясь между эпителиальными клетками. Гистохимические методы позволяют обнаруживать тучные клетки в мокроте, в бронхиальном секрете. Тучные клетки также находятся и в более глубоких слоях стенки бронхов. Около них находят скопления эозинофилов. При аллергической воспалительной реакции характерным признаком является эозинофилия в крови и мокроте. Эозинофилы инфильтрируют стенку бронха, скапливаясь вокруг дегранулированных тучных клеток. В отдельных гистологических препаратах можно видеть, как эозино-филы веерообразно окружают тучную клетку. Физиологическая роль эозинофилов состоит, по-видимому, в ингибировании секреторной медиаторной активности тучных клеток. Придается значение и эозинофиль-ному хемотаксическому фактору в формировании аллергического воспаления.

Обычно число тучных клеток составляет $1-7 \cdot 10^6$ /г легочной ткани

[Gerschwin E., 1981]. Каждая клетка содержит от 50 до 300 000 рецепторов фрагмента IgE. Высокий аффинитет между IgE и тучной клеткой лежит в основе гиперчувствительных реакций. Дегрануляция тучных клеток занимает центральное место в развитии патохимических изменений при бронхиальной астме. Она может совершаться вследствие реакции антиген — антитело, но может происходить и под воздействием неспецифических факторов. Так, одной из гипотез, объясняющих астму физического усилия, является дегрануляция тучных клеток, наступающая под влиянием физического фактора — гипервентиляции. Классическая картина дегрануляции тучных клеток возникает под действием гистамина.

IgE-зависимая дегрануляция тучных клеток при специфической реакции антиген — антитело наступает в течение ближайшей минуты. При соединении IgE с рецепторами мембраны тучной клетки происходит метилирование мембранных липидов. Это считается самым ранним иммунохимическим процессом, после которого активируется фосфолипаза. Следующий иммунохимический этап состоит в образовании диацилглицерола из находящихся в мембране фосфолипидов. Дальнейшее изменение связано с возрастающим потоком через мембрану тучной клетки ионов кальция, играющих важную роль в повышении уровня цАМФ. Внутриклеточные механизмы регуляции уровня цАМФ относятся уже к протеин-киназозависимым процессам, оказывающим альтерирующее воздействие на мембраны гранул. Так формируются внутриклеточные механизмы, которые в итоге приводят к грануляции тучных клеток. Повышение внутриклеточного уровня цАМФ может индуцироваться проста-гландинами, симпатомиметиками, которые предотвращают их деграну-ляцию. С другой стороны, стимуляция α -адренергических рецепторов, снижение уровня простагландинов и повышение содержания цГМФ, которые могут последовать за стимуляцией холинергических рецепторов, приводят к дегрануляции тучных клеток. Альтерация мембран гранул и дегрануляция тучных клеток приводит к высвобождению большого количества биологически активных веществ. Эти вещества, различные по химическому составу (амины, пептиды, протеины, полисахариды), обладают вазоактивными, бронхоспастическими, хемотаксическими свойствами и считаются медиаторами аллергической реакции. К ним также

следует отнести ферменты и протеогликаны, оказывающие существенное влияние на биологические процессы.

Медиаторы высвобождаются из гранул не все сразу. Установлена определенная фазность выделения даже одного медиатора. Мембранста-билизирующие средства (интал, кетотифен и антагонисты кальция) играют важную роль в предотвращении дегрануляции тучных клеток и возможных аллергических реакций.

Медиаторы аллергической реакции

К бронхоспастическим и вазоактивным медиаторам относят гиста-*j* мин, МРС-А, в которой выделяют лейкотриены С, D, E; метаболиты арахидоновой кислоты (PGD₂, PGF_{2a}, PGI₂), фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Гистамин является продуктом декарбоксилирования гистидина. В тучных клетках в ионизированной форме связан с протеиногликоном-, в щелочной среде гистамин выходит во внутриклеточную жидкость., Катаболизируется гистамин под действием гистаминазы, существует и-комбинированный путь с промежуточным метилированием (К-метил-: трансфераза). Эти ферменты находятся в повышенной концентрации в эозинофилах и нейтрофилах. Гистамин оказывает одинаковое бронхо-констрикторное действие на гладкую мускулатуру крупных и мелких бронхов, увеличивая бронхиальное сопротивление потоку воздуха и требуя поэтому большой мышечной работы для эффективной вентиляции. Гистамин также вызывает дилатацию сосудов, увеличивает расстояние между эндотелиальными клетками и тем самым способствует увеличению сосудистой проницаемости. Через стенку сосуда пропитывается плазма, лейкоциты, некоторое количество белка. В последнее время установлено, что эффекты гистамина зависят от его действия на тот или иной тип рецепторов. H₁-рецепторы концентрируются преимущественно в коже и гладкой мышце, блокируются классическими антигистаминными средствами. H₂-рецепторы блокируются циметидином, метиамидом, бура-мидом. Применительно к легочной системе функциональная активность H₁-рецепторов сопровождается бронхоконстрикцией, вазодилатацией и внутриклеточным повышением уровня цГМФ. Активация H₂-рецепторов ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток, которое наступает при альтерирующем влиянии IgE. Через рецепторы гистамина повышается активность аденилциклазы и внутриклеточный уровень цАМФ. Повышение концентрации гистамина в крови у больных бронхиальной астмой довольно типичная картина.

Простагландины. В последнее время большое значение в патогенезе бронхиальной астмы придается метаболитам арахидоновой кислоты. Более подробно обмен простагландинов изложен в связи с действием НСПП в разделе «Факторы, способствующие развитию астмы». Здесь же следует отметить, что действие простагландинов на тонус гладких мышц связано с эффектами гистамина, ацетилхолина, МРС-А и компонентами калликреин-кининовой системы. В экспериментальных исследованиях было показано, что возбуждение PGE₁-рецепторов совпадает с повышением концентрации PGF_{2a}, в то время как повышение функциональной активности H₂-рецепторов с увеличением концентрации PGE₂. PGE₁ ингибируют фазу выхода гистамина из тучных клеток, альтерация которых вызывалась комплексом антиген — антитело. Прямое доказательство ингибирующего влияния PGE₁ и PGE₂ на биологическую активность гистамина было получено Н. Негхheimer (1978). В опытах на морских свинках бронхоспазм вызывался ингаляцией раствора гистамина. Он купировался назначением PGE₁ и PGE₂.

Большой интерес представляет исследование влияния простагландинов на функциональную активность холинергических рецепторов. Было отмечено, что контрактура гладкой мышцы, вызванная ацетилхолином, устраняется PGE₂. В свою очередь J. Orelek (1979) доказал, что введение экспериментальному животному ацетилхолина с развитием бронхоспазма сопровождается повышением концентрации PGE₂ в крови. Это расценивается как адаптационная реакция, вызванная повреждающим действием ацетилхолина и направленная на регуляцию тонуса гладкой мускулатуры

бронхов. На тесную связь холинергических рецепторов и простагландинов указывает также тот факт, что атропин ингибирует бронхоконстрикторное действие PGF₂(I). Эти данные особенно интересны в том плане, что ингибиторы других медиаторов аллергической реакции такого действия на простагландины не оказывают. Прямым доказательством антагонистического влияния PGE₁ и PGE₂ на ацетилхолин является их способность купировать бронхоспазм у морских свинок, вызванный ингаляцией 4% раствора ацетилхолина.

Большой интерес вызывает также исследование взаимоотношений компонентов калликреин-кининовой системы и простагландинов. Кинины, обладая высокой биологической активностью, вызывают спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой оболочки, повышают сосудистую проницаемость. При этом было отмечено, что ряд эффектов однотипен. Брадикинин и PGE₂ повышают сосудистую проницаемость, вслед за которой увеличивается миграция полиморфно-нуклеарных лейкоцитов. Активации калликреин-кининовой системы предшествует активация простагландинов, что позволяет рассматривать активацию биосинтеза простагландинов как регулятор брадикининового ответа.

Медленно реагирующая субстанция анафилаксии. МРС-А была открыта английским ученым W. Brocklehurst в начале 60-х годов. Он подробно изучил патофизиологический аспект МРС-А, показал ее отличие от гистамина, причем была подчеркнута неясность химической структуры. Интерес к МРС-А как медиатору аллергической реакции резко повысился в связи с исследованиями роли метаболитов арахидоновой кислоты. В настоящее время МРС-А обозначается как лейкотриены С, D и E. МРС-А вызывает бронхоконстрикцию, точкой физиологической активности ее являются бронхи мелкого диаметра. Под действием МРС-А также наступает вазодилатация. Высвобождение МРС-А из тучных клеток, как и других медиаторов аллергической реакции, происходит под влиянием реакции антиген — антитело и других неспецифических факторов. Ингибиторами МРС-А являются липоксидаза и арилсульфатаза. Привлекает внимание исследование хемотаксических свойств МРС-А.

Фактор активации тромбоцитов. ФАТ влияет на выработку IgE в легких кролика, у человека оказывает стимулирующее действие на фагоцитоз нейтрофилов. ФАТ химически определен как 1-алкил-2-ацетил-глицерин-3-фосфорилхолин. Основное биологическое действие ФАТ сводится к стимуляции агрегации пластинок и высвобождению серотонина. У человека еще мало исследована роль ФАТ. У животных он обнаружен в плазме, у человека в циркулирующей крови он не установлен. Считается, что у человека ФАТ преимущественно влияет на сосудистую проницаемость и в этом его действие реализуется через серотонин — метаболит триптофана.

Хемотаксические медиаторы. Среди веществ, выделяющихся при дегрануляции тучных клеток, особое место занимают медиаторы, влияющие на миграцию и функциональную активность клеток крови.

Гистамин также можно рассматривать как хемотаксический фактор, под его влиянием происходит активная миграция лейкоцитов в место иммунологической реакции. При стимуляции H₁-рецепторов гистамин оказывает прямое влияние на миграцию эозинофилов и нейтрофилов. Повышение активности H₂-рецепторов гистамина ингибирует миграцию юзинофилов и нейтрофилов. Однако истинно хемотаксическими медиаторами являются эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор, лимфоцит-хемотаксический фактор и липидный хемотаксический фактор. Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ЭХФА). Впервые ЭХФА был выделен из легочной ткани морской свинки, у которой вызывали анафилактический шок. Затем ЭХФА получили также из легочной ткани человека, идентифицировали из сыворотки больного с IgE-обусловленной активацией тучных клеток. Больной страдал, кроме того, холодовой аллергией. ЭХФА был выделен также из тучных клеток. По химическому строению ЭХФА является тетрапептидом. Он обладает высокой хемотаксической активностью по отношению к эозинофилам. Его основная функция сводится к

тому, чтобы уменьшить миграцию эозинофилов в сторону де-гранулирующих тучных клеток. У человека ЭХФА исследован мало и клиническое значение его остается неясным. К ЭХФА близок эозино-фильный хемотаксический пептид (ЭХП). Он также представляет собой тетрапептид с низкой молекулярной массой от 1200 до 2500. ЭПХ был обнаружен в легочной ткани человека и обладает специфическими свойствами по отношению к эозинофилам. Концентрируется при иммунологических реакциях, его активное свойство связано с дезактивацией эозинофилов. ЭХП был также обнаружен в сыворотке крови больных с холодовой аллергией и при активации тучных клеток IgE. Эта новая генерация хемотаксического фактора мало изучена и ее значение в патогенезе бронхиальной астмы неясно. Большой интерес представляет их исследование при различных иммунопатологических процессах, сопровождающихся значительной эозинофилией или выраженной эозино-фильной инфильтрацией (например, при летучем эозинфильном инфильтрате легкого, или синдроме Леффлера).

Высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор. (НХФ) был выделен из тучных клеток крыс и несколько позже из легочной ткани человека. НХФ, так же как ЭХФА, был обнаружен в сыворотке крови больных с холодовой крапивницей. Он относится к числу нейтральных протеинов с молекулярной массой 750 000. Физиологическая роль его сводится к тому, чтобы притягивать и дезактивировать нейтрофилы. Эти исследования были проведены *in vitro*. НХФ был получен при активации тучных клеток путем контакта с аллергенами. При аллергическом бронхоспазме зарегистрировано повышение НХФ, в то время как при астме, возникающей при вдыхании холодного воздуха, астме физического усилия и при аспириновой триаде НХФ не был найден.

Лимфоцит-хемотаксический фактор. Биологическая роль этого фактора изучена мало, молекулярная масса его 10 000—12 000. Впервые фактор был выделен при иммунологической активности тучных клеток крысы. У человека он был получен из булл пемфигоида. Значение и роль этого хемотаксического фактора при бронхиальной астме еще не установлены.

Липидный хемотаксический фактор (ЛХФ) при бронхиальной астме изучен недостаточно. Его рассматривают как липо-оксигеназный метаболит арахидоновой кислоты. Учитывая важную роль метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе бронхиальной астмы, можно предполагать, что исследование ЛХФ позволит углубить знание по этому вопросу.

Гранулоассоциированные ферменты. П р о т е а з ы. Химотрипсин и подобные ему ферменты были получены из изолированных тучных клеток крыс и гистохимически идентифицированы в тучных клетках человека. Этот фермент имеет небольшую протеазную активность, что, возможно, опосредуется через связь с гепарином внутри тучных клеток. При его высвобождении он напоминает по своей активности химотрипсин поджелудочной железы. Молекулярная масса фермента 400 000. При исследовании его функций была обнаружена тесная связь с активностью калликреин-кининовой системы. Фермент генерирует образование бра-дикинина из кининогена. Активация калликреин-кининовой системы ведет к спазму гладкой мускулатуры и повышению сосудистой проницаемости. Усиливается отек слизистой оболочки бронхиального дерева. Считают, что фермент активирует фактор Хагемана и в связи с этим влияет на фибринолитическую активность. Среди других ферментов в реализации аллергической реакции, проходящей с участием тучных клеток, принимают участие арилсульфатаза и другие лизосомальные ферменты, включая гексозаминидазу и р-глюкуронидазу. Эти ферменты получены из тучных клеток при их активации специфическими IgE.

Протеогликаны. Мукополисахаридный гепарин идентифицирован в легких человека и получен из изолированных тучных клеток. Гепарин, полученный из легких человека, — протеогликан с молекулярной массой 60 000. Он вступает в реакцию с антитромбином III, усиливая антикоагулянтные свойства крови. Гепарин также тесно связан с компонентами комплемента, что оказывает влияние на образование иммунных комплексов. Протеогликаны влияют на реологические свойства мокроты. Так, гепарин снижает вязкостные характеристики бронхиального секрета.

Система фагоцитоза

Функциональное состояние тучных клеток, их способность секретировать биологически активные субстанции, высокий аффинитет мембраны к IgE играет важную физиологическую роль. При аллергических реакциях и неспецифическом действии ряда агентов эти процессы приобретают патологические черты, определяя спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой оболочки, повышенную сосудистую проницаемость, миграцию нейтрофилов, эозинофилов в ткань шокового органа.

Не менее важной частью иммунологической защиты является система фагоцитоза. В органах дыхания она в значительной степени обеспечивается альвеолярными макрофагами. На их долю приходится свыше 70—80% всех клеток, которые определяются в бронхиальном секрете. Они располагаются в альвеолах, под базальной мембраной и среди эпителиальных клеток. Их функция самая разнообразная. Они активно участвуют в фагоцитозе и обеспечивают стерильность воздуха при достижении поверхности альвеол. Макрофаги способны захватывать все инородные частицы, поступающие в дыхательные пути. В терминальных отделах дыхательных путей, где происходит диффузия газов, при минимальном потоке захватывающая фагоцитирующая роль макрофагов еще больше возрастает. Столь высокая фагоцитарная активность макрофагов обеспечивается рецепторами на поверхности мембраны. Так, они имеют рецепторы для IgG СЗ₂-компонентов комплемента. Альвеолярные макрофаги не имеют рецепторов для IgM и не принимают участия в формировании иммунных комплексов.

Роль макрофагов не ограничивается их способностью участвовать в захвате микроорганизмов. Они влияют на возникновение и течение воспалительного процесса, принимая участие в секреторной деятельности. Так, они синтезируют лизоцим и тем самым повышают бактерицидные свойства слизистой оболочки дыхательных путей.

При некоторых формах рецидивирующей инфекции дыхательных путей снижается количество лизоцима, отражая депрессию неспецифических факторов защиты. Лечение лизоцимом способствует регрессии воспалительного процесса. Остается неясным, снижается ли продуцирующая способность макрофагов или уменьшается их количество.

Альвеолярные макрофаги синтезируют интерферон, поэтому им придается большая роль в формировании иммунного ответа, противостоянии вирусной инфекции. Микоплазма и многие вирусы свободно проходят через БАЛТ, эпителиальные клетки, базальную мембрану и только макрофаги, лежащие под базальной мембраной, «узнают» возбудителя, кооперируются с Т-лимфоцитами, активизируют продукцию интерферона и противостоят распространению вирусной инфекции. В этом отношении особенно агрессивны вирусно-бактериальные ассоциации. Вирусы существенно повреждают такие механизмы защиты, как секреторный иммуноглобулин, эпителиальные клетки, базальная мембрана, и создают условия для проявления патогенных свойств микроорганизмов. Способность макрофагов синтезировать интерферон является одним из важных механизмов защиты.

Роль альвеолярных макрофагов также велика в хроническом респираторном вирусноносительстве. Повреждающему действию вирусов в возникновении обострений бронхиальной астмы придают все большее значение. Биологически активные вещества вирусов могут оказывать депрессивное влияние на функцию альвеолярных макрофагов, в частности, снижая их способность синтезировать лизоцим, интерферон, лактоферрин.

С исследованием роли простагландинов, активного участия органов дыхания в инактивации циркулирующих простагландинов и в способности системно синтезировать простагландины изучение физиологической роли альвеолярных макрофагов приобрело новые черты. Физиологическая роль простагландинов сводится к регуляции тонуса гладкой мускулатуры

бронхов, кровообращения. В последнее время появились работы о том, что альвеолярные макрофаги принимают активное участие в синтезе простагландинов.

Установлено, что альвеолярные макрофаги богаты липидами, способны их накапливать. Давно исследуется их связь с альвеоцитами и отношение к сурфактанту. Отработанный сурфактант захватывается макрофагами и используется клетками уже как энергетический субстрат. Кооперация альвеолярных макрофагов и альвеоцитов, таким образом, имеет большое значение в синтезе и обмене сурфактанта.

Система фагоцитоза существенно дополняется нейтрофилами. Миграция нейтрофилов наступает при воспалительном процессе и регулируется медиаторами воспалительной реакции.

Мукоцилиарный барьер

Мукоцилиарный барьер — понятие, отражающее взаимодействие мерцательного и секреторного эпителия. Процесс образования слизи, движение поверхностного слоя слизистой оболочки трахеи и бронхов и бронхиального секрета является одной из защитных функций органов дыхания.

Нарушения слизиобразования и функции ресничек мерцательного эпителия свидетельствуют о недостаточности мукоцилиарного барьера. Встречаются генетические формы мукоцилиарной недостаточности, которые приводят к развитию тяжело протекающей инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Каждая эпителиальная клетка имеет около 200 ресничек, размеры которой 5 мкм в длину и 0,1—0,2 мкм в диаметре. Они совершают свыше 15 колебательных движений в 1 с. Остается неясным гормональный медиатор, регулирующий деятельность ресничек эпителиальных клеток.

Адренергические и холинергические рецепторы заметного влияния на эти процессы не оказывают.

Ацетилхолин увеличивает слизиобразование, антихолинергические препараты снижают количество секрета. Высказывалось предположение, что контроль слизиобразования в бронхах осуществляется также вазо-активным интестинальным пептидом (ВИП). Последний впервые был изолирован из двенадцатиперстной кишки, влияет на образование слизи в кишке, на функцию поджелудочной железы, урогенитального тракта.

Слизь покрывает тонким слоем в 5 мм реснички мерцательного эпителия. В течение суток у человека вырабатывается около 100 мл бронхиального секрета (по отдельным данным, до 355 мл). Слизь, поступающая из бронхов и трахеи в полость рта и соединенная со слюной, называется мокротой. Человек в норме может отделять небольшое количество мокроты. Бронхиальный секрет является продуктом деятельности нескольких клеток. Так, бронхиальный секрет продуцируется эпителиальными клетками, серозными и бокаловидными. Каждая из них секреторует определенный химический субстрат секрета. Гли-копротеины в основном продуцируются эпителиальными клетками. Содружественная деятельность многих клеток дыхательных путей определяет химический состав бронхиального секрета. Свободная и связанная • вода составляет 95%. Оставшиеся 5% приходятся на макромолекулы, среди которых важнейшими являются гликопротеины (2 — 3%) протеины (0,1—0,5%) и жиры (0,3—0,5%).

Следует подчеркнуть сложность получения бронхиального секрета, который соответствует истинному его составу. В этом отношении наиболее удачным является бронхоскопический метод, но он имеет ограниченное применение. Раздражающие аэрозоли, которые применяются для получения бронхиального секрета, разнообразны: гипертонический раствор хлорида натрия и лимонной кислоты, ацетилхолин, гистамин. Наиболее эффективными оказались ингаляции PGF_{2a}. Мокрота, получаемая после ингаляции PGF_{2n}, больше всего соответствует истинному бронхиальному секрету.

В последнее время стали уделять большое внимание исследованию физико-химических свойств мокроты, вязкости и эластичности. Разработаны методические подходы к исследованию вязкости и эластичности, однако имеются определенные трудности в оценке реологических свойств мокроты, как в любом случае, когда речь заходит о неньютоновских жидкое !,...

изикохимсе ТвойЗва™, воздействием ферментов меняются ее повышено вязкий характер, иногда "ИЖЬной астме секрет имеет Если присоединяется инфекция, то бронхиальны"я жидкое стекло. слизисто-гнойный характер. Он также может иметь высокую ~~-тадт что значительно нарушает дренажную функцию бронхов. Из движение секрета происходит со скоростью 10 мм в 1 мин. С повыш вязкости скорость движения секрета замедляется и может вообще остановиться. Вязкий стекловидный бронхиальный секрет ностью перекрыть просвет бронхов, особенно мелкого «««««ра.-воздухоносных путей слизистыми пробками у больных б?°"™™Б" астмой всегда приводив к нарушению вентиляционно-перфузи имоотношений.

Интерес представляет исследование места продукции вязкого жидкого секрета, с тем чтобы в последуюдеВДГ УжХчсрты п ботку, особенно в «да—' Г серозные клетки секретируют гибкого процесса. Эпителиальные, ' -рози Современные муке мушественно жидкую часть бронхиального Р приводить к значи-литические препараты (бромгексин, муке тельному увеличению количества жидкой фазы бронхиального секрета, иногда до степени бронхореи. Однако это может не приносить облегчения больному бронхиальной астмой, так как бокаловидные клетки продолжают продуцировать густой, вязкий секрет.

Исследование реологических свойств мокроты для дифференцированной муколитической терапии — одно из перспективных современных направлений.

Исследование химического состава мокроты и сопоставление ее с различными вязкостными характеристиками показывают важность состояния макромолекул гликопротеинов. Проведен сравнительный анализ гли-копротейна мокроты и сыворотки и выявлены определенные различия. Так, концентрация фукозы была высокой в составе бронхиальных гликопротеинов и низкой в сывороточных, в то время как манноза не определялась в бронхиальном секрете. Содержание N-нейраминовой кислоты оказалось приблизительно одинаковым.

При бронхиальной астме и хронических обструктивных бронхитах определяют гипертрофию желез, секретирующих слизь. Подсчитано, что на 10 эпителиальных клеток приходится одна бокаловидная, в то время как у больных с астмой это взаимоотношение уже достигает 1 :5. Бокаловидных клеток в норме в терминальных отделах дыхательных путей очень мало, т. е. их количество уменьшается с уменьшением просвета бронхов. Однако у больных бронхиальной астмой их находят в значительном количестве среди эпителиальных клеток бронхов мелкого диаметра. Конечно, процесс слизеобразования имеет защитную функцию и выработка вязкого секрета, возможно, препятствует патомедиа-торной агрессии аллергического воспаления. Но этот процесс имеет и обратную сторону, нарушая дренажную функцию бронхов, он влияет на дыхание.

В вязком секрете повышается содержание N-нейраминовой кислоты, фукозы, что отражает увеличение количества макромолекул. Увеличение количества N-нейраминовой кислоты в мокроте совпадает с ее увеличением в сыворотке крови. N-нейраминовая кислота входит в состав

МРС-А.

Скопление бронхиального секрета влияет не только на дренажную функцию бронхов, нарушая мукоцилиарный барьер, но и снижает местные иммунологические процессы. Этот единый комплекс защиты органов дыхания, естественно, связан неразрывно. Так, было устьяюплсно, что при вязком бронхиальном секрете снижается —, -жание в нем секреторного IgA. В таких ситуЖх--- теГается предпосылка к инфекцион-заболевания—

Иммунологическая система при астме

Оценка функционального состояния БАЛТ и иммунологических реакций применительно к бронхиальной астме может быть произведена по данным исследования бронхиального секрета. Так, можно дать характеристику состояния В-системы иммунитета, Т-системы, фагоцитоза и участия системы комплемента.

В-система иммунитета оценивается по определению иммуноглобулинов в бронхиальном секрете. Уже подчеркивалось, что в норме IgG указывает на "иммунодефицит". Иноциркуляция* всегда предрасполагает к возникновению инфекции. Рецидивирующие бронхиты и нестабильное течение бронхиальной астмы всегда побуждают к тем результатам исследования бронхиального секрета — выделению и оценка тучных клеток, что особенно важно при бронхиальной астме. Однако развернутый план иммунологической оценки очень важен, так как течение бронхиальной астмы, и особенно ее тяжелых форм, имеет комплексную природу. Течение бронхиальной астмы всегда ухудшается в случаях присоединения инфекции дыхательных путей и возможной трансформации в аутоиммунные заболевания. Иммуннологическая оценка позволяет патогенетически определить терапию. Следует ли больному назначать интал или задики при отсутствии IgE в бронхиальном секрете? При иммунодефицитных состояниях В-системы иммунитета показана или пассивная ее коррекция (препараты гамма-глобулина), или активная — бактериальной вакциной. При рецидивных формах астмы, что особенно важно для больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы.

Депрессия системы фагоцитоза может быть скорректирована с помощью средств, стимулирующих фагоцитоз. Так, назначают липополисахаридные комплексы (пирогенал, продигозан).

Определенные сложности существуют при коррекции комплементарной системы. При бронхиальной астме выявление иммунных комплексов позволяет диагностировать III тип иммунологической реакции и обосновать назначение кортикостероидных препаратов.

Таким образом, оценка иммунологического статуса позволяет проводить дифференцированную иммунотерапию больным бронхиальной астмой.

Функция внешнего дыхания

Астме свойственны нарушения бронхиальной проходимости, то интенсивные, достигающие степени дыхательной недостаточности обструктивного типа при астматическом состоянии, то минимальные и незначительные в межприступном периоде, которые можно выявить только с помощью специальных методов исследования.

Значительный прогресс диагностической техники расширил возможности и упростил процесс обследования больных. В настоящее время мы можем не только определить наличие бронхиальной обструкции и количественно оценить степень ее выраженности, но и уточнить уровень поражения воздухоносных путей.

С помощью ингаляционных провокационных и фармакологических тестов можно определить факторы, способствующие развитию астмы, а также выбрать наиболее эффективные лекарства.

Перед медицинской наукой в настоящее время ставятся задачи проведения массовых популяционных исследований с целью выявления и диспансерного наблюдения и лечения тонических заболеваний, в том числе «бронхиальной астмы». Раннее выявление и рациональное ведение больных астмой невозможно без помощи стетоскопа бронхолегочного аппарата.

Методы диагностики бронхиальной обструкции

У больных бронхиальной астмой, даже находящихся в стадии стойкой ремиссии заболевания, при углубленном исследовании признаков ншГо»тліноаЛІЖ при-

Спирография. Уже простейшие методы функциональной диагностики позволяют заподозрить бронхиальную обструкцию у больных бронхиальной астмой даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Спирометр используется для клинических, эпидемиологических и антропологических исследований с 1846 г. Простейший прибор, изобретенный Гатчинсоном, в дальнейшем претерпел множество модификаций и его диагностические возможности значительно выросли.

С появлением записи спирометрических кривых значительно расширились диагностические возможности метода. Использование пробы с форсированным выдохом (тест Тиффно) позволило с помощью методов функциональной диагностики контролировать трахеобронхиальную проходимость. Наиболее популярным стало исследование объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Результат форсированного выдоха определяется комплексом ана-томо-физиологических свойств легких. Значительную роль играет сопротивление потоку выдыхаемого воздуха в крупных бронхах и трахее. Определяющим фактором служит эластическое и трансмуральное давление, вызывающее компрессию бронхов [Benson M. K., 1975]. Существенным недостатком теста является необходимость максимального вдоха, предшествующего форсированному выдоху, что может временно у здоровых лиц предотвратить бронхоспазм [Nadel V. A., Tierney D. F., 1961], а у больного бронхиальной астмой индуцировать бронхоконстрикцию [Orehek J. et al., 1975]. В норме не менее 70% форсированно выдохнутого воздуха приходится на первую секунду выдоха. Больной бронхиальной астмой за первую секунду выдыхает воздуха значительно меньше, чем здоровый человек «~ределе- ОФВ₁, » „роцентах пользуются следующей формулой

ОФВ₁, % = В ряде исследований

ОФВ₁, . ЮО ФЖЕЛ ряде исследовании ИСПОЛЬЗПВЯЛЛУ -----

ОФВ₁ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — индекс Тиффно. Этот метод исследования бронхиальной проходимости не учитывает уменьшения объема форсированного выдоха вследствие экспираторного коллапса бронхов при выдохе с усилием.

Изучая спирограмму, можно выявить признаки трахеобронхиальной дискинезии, которая нередко осложняет течение бронхиальной астмы. Зазубрины в верхней части нисходящего колена спирограммы (симптом Коблет — Висса) указывают на пролабирование мембранозной части трахеи в просвет трахеобронхиальной трубки при дискинезии гладких мышц трахеи и крупных бронхов. Экспериментальный коллапс бронхов диагностируется по наличию «ловушечного газа», который определяет разницу между ЖЕЛ и ФЖЕЛ.

Тест максимальной вентиляции легких (МВЛ) мало специфичен для диагностики обструктивных заболеваний легких. Более информативен показатель скорости движения воздуха (ПСДВ), который вычисляется делением МВЛ на ЖЕЛ, выраженные в процентах к должным. По нашим данным, ПСДВ у больных бронхиальной астмой в стадии стойкой ремиссии не превышает 0,6.

Максимальный поток выдоха. Рядом исследователей предпринимаются попытки увеличить диагностические возможности спирографии. J. F. Morris и соавт. (1971, 1975) предложили определять поток форсированного выдоха в разных сегментах спирограммы. По данным Н. Н. Канаева и А. Г. Орлова (1976), E. R. McFadden и соавт. (1972), показатели потока в разных частях форсированного выдоха объективно отражают состояние бронхиальной проходимости на различных

уровнях бронхиального дерева. Если максимальный поток выдоха первых 200-1200 мл завышен» 7- - "Р* крупных бронхов то иTM-- Д 5 /0 ФЖЕЛ — от диаметра

> ЖОНХОВ, а поток от 75 до 85% ФЖЕЛ - от диаметра мелких бронхов. Обозначаются эти величины 1200-1200, И 25-75, П75-85 СООТВЕТСТВЕННО.

Несмотря на то что появились сомнения в возможности использования показателей максимального потока | определения уровня нарушения бронхиальной про

ГНИЗ, оялПТГ диапазона ДО**ных величин аев Н. Н 1980; Solomon D. A., 1982], метод заслуживает дальнейшего изучения и развития, так как дает

Бача несложный в исполнении и

200 мл-----

25% (-----

I. Кривая форсированного выдоха.

Отрезок АЕ соответствует изменению объема выдоха от первых 200 мл до 1200 мл. Отрезок БГ соответствует изменению объема от 25 до 75% ФЖЕЛ, отрезок ГД — от 75 до 85% ФЖЕЛ. t, — время выдоха первых 200—1200 мл воздуха, L — время выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ, t3 — от 75 до 85% ФЖЕЛ.

85% U __

Время, с ных потоков на*"Р7зличнылсTMсоб_вычисления максималь-рованного выдоха. Для получения' вып,иРограммы форси-обходимо объем в литрах разделить на времяТРЧй. не-дах.

Для ориентировочной оценки показателей максимального потока, вычисленного по данным спирограммы, можно пользоваться должными величинами по формулам Морриса:

$P:2,5 = 0,021 \cdot V + 0,321$ $P:2,5 = 0,023 \cdot V + 1,210$ женщины

— $0,025 \cdot$ мужчины

— $0,013 \cdot$ женщины

— $0,06 \cdot$ мужчины

— 0,047 -

— 1200 женщины

— $0,145 \cdot$ мужчины

$0,109 \cdot$

$P:2,5 = 0,03$

$P:2,5 = 0,047$

$V + 0,551 V + 2,532 V + 2,010$, где P - рост в сантиметрах, V - возраст в годах.

По мнению J. F. Morris (1975), снижение показателя P_{75-85} ниже 75% должной величины характерно для периферической бронхиальной обструкции.

Несмотря на отсутствие четких границ нормы, показатели потока позволяют по данным сопрограммы рано диагностировать нарушение бронхиальной проходимости. В табл. 1 сравниваются показатели ОФВИ ОФВ, % и P_{25-75} , полученные у 24 больных бронхиальной астмой при длительности ремиссии от 5 до 15 лет и у 24 здоровых лиц, составляющих контрольную группу.

Таблица 1

Некоторые показатели функции внешнего дыхания

(в процентах к должным) при диагностике нарушений бронхиальной проходимости ($M \pm t$)

Здоровые лица Больные бронхиальной астмой P

1 Показатель ОФВ, % дан в абсолютных величинах.

Как видно из данных таблицы, показатель P_{25-75} диагностический оказался наиболее ценным. Характерным для больных бронхиальной астмой в стадии стойкой ремиссии оказалось только снижение P_{25-75} более чем на 25%. Оригинальный способ вычисления P_{25-75} как через периферические бронхиальный поток P_{25-75} был предложен в разделе максимального потока при СТЗЕШГ последних 25% ФЖЕЛ до остаточного объема. По данным автора, метод хорошо коррелирует с аналогичным показателем, полученным более сложным, пневмотахографическим способом.

Объединение в одну систему спирографа и газоанализатора гелия или азота позволило существенно увеличить возможности функциональных методов исследования органов дыхания. Регистрируемый из легких азот или процент падения концентрации вдыхаемого гелия,

2. Кривая форсированного выдоха.

t_1 — расстояние на оси времени, соответствующее 0,1 с. Через точки a и b , соответствующие объему оставшихся 25% ФЖЕЛ, проводится касательная к кривой форсированного выдоха до пересечения с осью времени. t_2 — расстояние на оси времени, соответствующее 1 с. AB соответствует максимальному потоку на уровне последних 25% ФЖЕЛ (л/с).

25% L- — _____

Время, с емкости закрытия дыхательных путей [Fowler V S 1949]. Патологическое увеличение остаточного объема у больных бронхиальной астмой возникает, как правило в далеко зашедшей стадии. Показатели объема и емкости закрытия весьма чувствительны к обструкции мелких бронхов, но тест мало специфичен. Инфаркт миокарда цирроз печени, сердечная недостаточность, вирусная инфекция существенно меняют результаты теста Пневмотахографии. Скоростные показатели дыхания можно получить, используя спирометрию, пневмометрию. При этом фиксируется P_{25-75} и метод пневмометрии воздушного потока при дыхательном толчке P_{25-75} максимально прост, не требует дорогостоящей аппаратуры, высоко чувствителен к изменению диаметра крупных бронхов и трахеи [Вотчал Б. Е., Шнейдер М. С., 1959]. Преобладание мощности вдоха над мощностью выдоха по данным пневмометрии служит ранним признаком бронхиальной обструкции. Пневмометрия значительно упрощает процесс динамического наблюдения за состоянием бронхиальной проходимости у больных астмой и др. После публикации работ D. L. Fry 41

Поток, л/с

3 Кривые

ИК.гок - объем форсирован-выдоха.

кривая при ойструк-

Объем, л и соавт (1954) R. E. Hyatt и соавт. (1955) для оценки аэродинамических свойств дыхательных путей стали шире использовать пневмотахографию с построением кривых поток-объем. Изобретенный в 1925 г, А. Флейшем пневмотахограф в последние годы активно внедряется в практику функциональной диагностики. Пневмотахографы работают по открытой системе, т. е. больной в процессе ф «..waigaTTui* «nTiwoM. современное исследование дышит окружающим во- *»исследииапл м лв,,,- -- ...«.тронный преобразователь пневмотахогра двухкоординатный самописец и интеграл-FV?/}, V'которые позволяют одновременно с петлей поток-объем записывать спирограмму. Петля поток — объем представляет собой график изменения скорости движения выдыхаемого и вдыхаемого воздуха в зависимости от объема легких. С помощью исследований было установлено, что при постоянном объеме поток воздуха практически не модулируется давлением, т. е. не зависит от усилий дыхательной мускулатуры и определяется фактически шириной просвета бронха [Pride N. B., 1971]. ном 7-5." :УО""й"гоЛ"?й Прток при легочном объеме, рав-

=я=я=я????-5 определяется проходимость мелких бронхов, с увеличением объема повышается калибр бронха, лимитирующего поток [Кузнецова В. К., 1980; Зильбер Е. А., Шунко Б. Е., 1981].

На рис. 3 представлены кривые поток — объем форсированного выдоха, кривые форсированного вдоха имеют гораздо меньшее диагностическое значение. Кривая определяется четырьмя основными точками. Первая — точка максимального потока, вершина кривой. Вторая — точка потока, соответствующего 75% ФЖЕЛ, третья — точка потока при объеме 50% ФЖЕЛ, четвертая — точка потока при объеме 25% ФЖЕЛ. Встречается и обратная нумерация точек, исключая первую, когда меняются местами вторая и четвертая точки, тогда поток на участке 75% ФЖЕЛ соответствует малому калибру бронхов, поток на участке 25% ФЖЕЛ соответствует крупным бронхам. Для периферической обструкции характерно значительное снижение кривой поток — объем на участке малого объема. При центральной обструкции формируется П-образная кривая с низкой амплитудой максимального потока.

Для оценки данных кривой поток — объем К. J. Knud-son и соавт. (1976) предложили формулы подсчета должных величин. В табл. 2 приведены формулы Кнад-

Таблица 2

Формулы для подсчета должных величин экспираторного потока (Р — рост в сантиметрах, В — возраст в годах) при разных объемах ФЖЕЛ

$0,078 \cdot P + 0,166 \cdot V - 806$ $0,147 \cdot V + 0,07 \cdot P - 7054$ $0,051 \cdot P + 0,08 \cdot V - 4975$ $0,032 \cdot P - 2,455$

$0,094 \cdot P - 0,035 \cdot V - 0,88$ $0,088 \cdot P - 0,035 \cdot V - 5,62$ $0,069 \cdot P - 0,015 \cdot V - 5,40$ $0,044 \cdot P - 0,012 \cdot V - 4,14$

$0,049 \cdot P + 0,157 \cdot V - 3,916$ $0,044 \cdot P + 0,144 \cdot V - 0,034$ $0,034 \cdot P + 0,120 \cdot V - 2,531$ $0,139 \cdot V + 0,692$

$0,049 \cdot P - 0,025 \cdot V - 0,795$ $0,035 \cdot P - 0,013 \cdot V - 0,444$ $3,042 - 0,014 \cdot V$

Таблица 3

Нижние границы нормальных величин экспираторного потока в процентах к должным

Таблица 4

Объем ФЖЕЛ

8—15 лет

50,4 54,3

16—35 лет

59,2 66,1 тарше 36 лет

53,7 57,8

Женщины

16—35 лет старше 36 лет

55,1 69,7

48,5 52,06

51,1 59,22

1 _____ . _____ L _____ •-----,-----сона. В табл. 3 указаны нижние границы нормы для должных величин по К. J. Knudson.

Несмотря на то что кривые поток — объем могут широко варьировать в различных группах обследуемых больных и здоровых, их изучение приносит много полезной информации при популяционных исследованиях для выявления астмы у населения, для ранней диагностики нарушения бронхиальной проходимости на различных уровнях дыхательных путей. Нередко при нормальных показателях ФЖЕЛ, ОФВ, и ОФВ,0/, данные кривой поток — объем форсированного выдоха позволяют диагностировать нарушение бронхиальной Дроход«мости, особенно на уровне мелких «оо—• "«заменяем метод прстрое-,,,-- --"*•—ооъем для контроля за действием ша9нх'годилататоров и бронхоконстрикторов на дыхательные пути.

В табл. 4 представлены показатели кривых поток — объем выдоха, полученные у 24 больных бронхиальной астмой в фазе стойкой ремиссии, по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

Уменьшение величины экспираторного потока установлено при разных объемах ФЖЕЛ ($P < 0,05$), но особенно велика была разница при объемах, характеризующих """"хшишрстьмелких бронхов, выдыхаемого воздуха в ----- »<~wuv., Поток

_____, _____ i и от активности дыхательной мускулатуры. В крупных бронхах величина максимального потока значительно увеличивается при дыхании смесью, состоящей из 80% гелия и 20% кислорода, обладающей меньшей плотностью, чем воздух.

Зависимость потока от плотности выдыхаемого газа в последние годы активно используется для ранней диагностики нарушения бронхиальной проходимости и установления уровня поражения бронхов. Техника исполнения теста проста. Обследуемый через пневмотахограф делает максимальный вдох и форсированный выдох, вдыхая окружающий воздух, при этом фиксируется

кривая поток — объем. Несколько секунд обследуемый дышит смесью гелия и кислорода, а затем повторяет маневр форсированного выдоха. Вторая кривая поток — объем совмещается с первой. Обычно измеряется возрастание потока в точке, соответствующей 50% ФЖЕЛ (Атах50)-Оно рассчитывается путем сравнения показателей потока при дыхании гелием и воздухом по следующей формуле:

•п. —,,Ufa >'

V_{max50} Воздух

- " W.

В нижней части кривой, где поток определяется проходимостью мелких бронхов, две кривые сливаются. Здесь газ проходит по бронхам практически без завихрения и поток определяется только диаметром дыхательной трубки. Точка, в которой две кривые сливаются, соответствует объему изопотока V_{jSOV}). При возрастании сопротивления в мелких бронхах или потере эластических свойств уменьшается AV_{max50} и увеличивается $ViS<\$$. "a1aб™~™ "ЙааЯГ-под сомнение полезность данного теста для индивидуальных исследований. Изучив возрастание потока при дыхании кислородно-гелиевой смесью на уровне от 60 до 20% ЖЕЛ, Ch. Pretaut и соавт. (1979) пришли к выводу, что в данном диапазоне увеличение потока является постоянным параметром, который не зависит от эластических свойств легких. Возможно, таким способом состояние бронхиальной проходимости определяется с наибольшей точностью.

Чтобы ориентироваться в полученных результатах, можно вычислить должные величины в процентах для соотношения V_{rsoV} и ФЖЕЛ по следующим формулам:

$0,03 \cdot B + 13,43$ (для лиц моложе 50 лет); $0,45 \cdot B + 4,69$ (для лиц старше 50 лет), где B — возраст в годах. По данным G. Ruppel (1979), в возрасте от 20 до 50 лет бъем изопотока в процентах к ФЖЕЛ находится в пределах 10—20%. Объем изопотока является одним из наиболее чувствительных тестов, выявляющих обструкцию мелких бронхов. Он относительно прост и в сочетании с измерением возросшего потока позволяет определить уровень нарушения бронхиальной проходимости, а также отличить потерю эластических свойств от повышения сопротивления в дыхательных путях.

Капнография. Заслуживает внимания попытка В. Н. Абросимова и А. И. Прощалыкина (1983) диагностировать бронхиальную обструкцию и оценивать ее степень при помощи капнографической кривой, используя время нарастания концентрации CO_2 и радиус восходящей части капнограммы во время спокойного выдоха. Авторами предложена новая классификация степеней обструктивного процесса, основанная «- - —графических данных. Лег-

• "тгтг -тствует времени выдоха CO_2 , равном

-Д35 с, средняя - 0,36—0,45 с и тяжелая - более 0,45 с. К положительным свойствам метода относятся-необременительность для больного, простота исполнения и отсутствие необходимости делать глубокий вдох и форсированный выдох, что свойственно спирометрическому шевмотахографическим способам диагностики. Некоторую субъективность оценки результата можно преодолеть, применив компьютерный метод наблюдения за кап-нограммой.

„- .Общая плетизмография (ОПГ). Наряду со спирометрия состояния внешнего дыхан ~~- "-тедоних важное место заняла ОПГ, которая является источником получения разнообразной физиологической информации. Однако наиболее существенное значение для клиники имеет определение бронхиального сопротивления и внутригрудного объема газа (ВГО). Первая величина количественно характеризует состояние бронхиальной проходимости, вторая — воздухонаполненность легких,

причем то и другое оценивается в условиях спокойного дыхания, что исключает активное участие обследуемого, повышая объективность получаемых результатов. Изучение легочных объемов с помощью ОПГ основывается на измерении всего объема воздуха, как участвующего в вентиляции, так и не имеющего связи с воздухоносными путями. Именно это отличает ВГО, определяемый плетизмографически, от функциональной остаточной емкости, измеряемой конвекционными методами.

Прибор для ОПГ состоит из герметично закрывающейся кабины, куда помещается обследуемый. Регистрируются пневмотахограмма и колебания давления в кабине (ДРк), возникающие в процессе дыхания обследуемого и пропорциональные колебаниям альвеолярного давления. При герметичном разобщении легких обследуемого с кабиной в момент перекрытия дыхательных путей измеряется воздушнонаполненность легких.

Двухкоординатный самописец, фиксируя отношение Потока к изменению давления в виде петли, позволяет судя по наклону петли определить величину бронхиального сопротивления (R_{aw}). Величина, обратно пропорциональная сопротивлению, — проводимость дыхательных путей (C_{raw}). R^* — отношение R_{aw} и C_{raw} на легочный объем во время проведения теста, «...», специфическое сопротивление (S_{raw}) и специфическую \dot{V}_E ($rSG.w$) дыхательных путей.

В работах Л. Я. Калгановой и соавт. (1968).

ставлена динамика ВГО и R_{aw} у больных бронхиальной астмой. Авторы отмечают, что при легком течении заболевания R_{aw} на выдохе составляет $5,5 \pm 0,87$ см вод. ст./ (л • с) и существенного изменения ВГО не происходит. При бронхиальной астме средней тяжести R_{aw} увеличено до $8,3 \pm 0,83$ см вод. ст./ (л • с), ВГО составляет 66,50 При тяжелом течении болезни эти показатели еще больше. а ж показателей состояния

"установлено, что при НОр-

те случаев с помощью плетизмографии удается выявить нарушения. При умеренных нарушениях и при сочетании обструкции с ограничительным типом вентиляционных расстройств бронхиальное сопротивление может оказаться нормальным. Реже остается нормальным S_{Gaw} .

Ингаляционные пробы. Определение бронхиальной обструкции у некоторых больных астмой, особенно в ранней стадии болезни, несмотря на существование многочисленных методов, может оказаться трудной задачей, так как во многом процесс исследования, его результат определяются искусством исследователя. Даже с помощью углубленного обследования состояния бронхиальной проходимости «без применения фармакологических тестов не удается выделить больных бронхиальной астмой из группы лиц, страдающих хроническими обструктивными болезнями легких»

Наиболее характерным признаком бронхиальной астмы, по мнению большинства исследователей, является трахеобронхиальная гиперреактивность на различные специфические и неспецифические воздействия. Повышенная готовность гладкой мышцы воздухоносных путей к бронхоспазмическим реакциям возникает при нарушении функционального состояния рецепторного аппарата, управляющего гладкомышечным тонусом. Известно о существовании холинергических, адренергических (а и р), гистадоиновых (H₁ и H₂), простагландиновых (P₂ и

E₂) рецепторов.

Имеются данные о присутствии на мембране гладкой мышцы бронхов других рецепторов, медиатор которых пока не идентифицирован. Воздействия «а бронхорецепторный аппарат ст» — •V — АНММ

или блокирующими β -Г— fKfMUO выяснить функциональное состояние рецептора, которое у больного бронхиальной астмой как правило нарушено.

Бронходилатирующие пробы. Схема ингаляционного теста состоит из исходного исследования функции внешнего дыхания (ОВД), чаще с помощью пневмотахометрии и пневмотахографии с построением кривой поток — объем форсированного выдоха. Через 30 мин после ингаляции препарата повторно исследуют ОВД.

бронходилатации -показатель ФВД после ингаляции — показатель ФВД до ингаляции
показатель ФВД до ингаляции

Симпатомиметики. Ингаляционные пробы с бронхоспазмолитическими препаратами симпатомиметического ряда хорошо известны. Наиболее широко используется проба с ингаляцией изадрина (изупрел). Препарат стимулирует как β_1 -, так и β_2 -рецепторы, поэтому он не только оказывает сильное расслабляющее действие на гладкую мышцу бронхов, но и через β_1 -рецепторы активирует сократительную способность миокарда, что провоцирует у испытуемого сердцебиение. Бронхиальная проходимость под действием изадрина улучшается практически сразу после ингаляции. Пик бронходилатации регистрируется через 20—30 мин. Длительность действия препарата около 3 ч. Особенно улучшается бронхиальная проходимость на уровне мелких бронхов, что сопровождается увеличением показателей П25, П75-as. У больных с выраженной β_2 -адренергической блокадой реакция на ингаляцию симпатомиметика может оказаться очень слабой и увеличиться после лечения. Больные обструктивным бронхитом, как правило, реагируют на ингаляцию симпатомиметика гораздо слабее. По нашим данным, увеличение показателей кривой поток — объем и П25-75 у больных бронхиальной астмой I стадии составило 21 — 33%, у больных с более выраженной исходной обструкцией 33—45%. Для ингаляции использовали селективный β_2 -стимулятор беротек. Показатели ОФВ₁ после ингаляции изменялись мало, не превышая 10%.

Иногда умеренная бронходилатирующая реакция после ингаляции симпатомиметиков отмечается у здоровых лиц.

По данным E. R. McFadden (1981), более слабым бронходилатирующим свойством обладают адреналин, ипратропий и алупент. Наиболее удачным, с нашей точки зрения, является ингаляционный тест с беротеком или вентолином под контролем динамики кривой поток -объем.

Холинолитики. В случае преобладания холинергических нарушений более эффективно введение в трахеобронхиальное дерево аэрозоля препаратов с холинолитическим действием — атропина или атровента. Через ультразвуковой ингалятор вводят при помощи 5 спокойных вдохов в просвет бронхов около 1 мг 1 % раствора атропина. Для ингаляции атровента делают 2 вдоха. Ответная реакция бронхов изучается аналогично пробе с симпатомиметиком.

Бронхоконстрикторные пробы. У больных с длительной ремиссией бронхиальной астмы реакция дыхательных путей на ингаляции бронходилатирующих препаратов практически не отличается от реакции здоровых людей. В этом случае можно использовать пробу с бронхо-констриктором. Чувствительность больного бронхиальной астмой к ацетилхолину, гистамину и другим ингалируемым агентам бронхоспазма гораздо выше, чем у здорового, что позволило многим исследователям использовать ингаляционный бронхоконстрикторный тест как диагностический критерий бронхиальной астмы.

Метод аэрозольного введения бронхоконстрикторов для исследования реактивности бронхов предложили L. Dau-trebarde (1941), R. Tiffeneau, M. Beauvallet (1945). До настоящего времени продолжают попытки модифицировать или стандартизировать технологию теста.

Схематически тест состоит из исходного исследования ФВД, предпочтительнее кривой поток — объем форсированного выдоха или пневмотахометрии, ингаляции контрольной жидкости (плацебо), повторного исследования ФВД, сразу после ингаляции и через 10 мин. При использовании ультразвукового ингалятора достаточно сделать 5 спокойных вдохов, при ингаляции через компрессорный ингалятор типа АИ-1 необходима ингаляция в течение 3 мин. Если нет ухудшения бронхиальной проходимости по данным пневмотахометрии на 10%, кривой поток — объем на 20%, то ингалируется в возрастающем количестве бронхоконстрикторный агент. После каждой ингаляции (сразу и через 10 мин) контролируется динамика показателей ФВД. Дозу бронхоконстриктора увеличивают до получения достоверного снижения показателей ФВД (для пневмотахометрии — 10%, для кривой поток -объем — 25% от данных контроля). ОФВ₁ должен снизиться не менее чем на 15%. Эти изменения превышают вариабельность показателя [Канаев Н. Н., 1980; Zeck R. T. et al., 1981].

Ультразвуковые ингаляторы генерируют мелкодисперсный аэрозоль с размером капель около 2 мкм, что позволяет при спокойном дыхании равномерно распределить фармакологический агент по трахеобронхиальному дереву. При этом удается достигнуть мелких бронхов. Правила проведения ингаляционного теста

1. Больной принимает пищу не позднее чем за 2 ч до проведения теста.
2. Медикаменты с адрено- или холиноактивным действием отменяют за 8 ч, ингибиторы фосфодиэстеразы — за 12 ч, антигистаминовые препараты и интал за 48 ч до проведения теста.
3. Перед проведением теста больные должны воздерживаться от физиопроцедур и курения.
4. Тест проводят под постоянным контролем самочувствия, повторяя аускультацию обследуемого после каждой ингаляции.

Инфекция дыхательных путей, бронхоскопия нарушают функциональное состояние бронхорецепторного аппарата и могут стать причиной измененного результата в течение 30—40 дней.

Интересную информацию получают при построении в процессе проведения теста кривой доза — ответ. При использовании бронхоконстриктора кумулятивного действия (например, обзидана, карбахола или метахолина) можно проследить на графике, как под влиянием увеличения дозы препарата нарастает бронхиальная обструкция. У больных бронхиальной астмой кривая доза — ответ обладает гораздо большей крутизной, чем у здоровых лиц и больных хроническим бронхитом или поллинозом.

Для получения наиболее полной информации о функциональном состоянии бронхорецепторного аппарата необходимо не ограничиваться ингаляцией какого-либо одного бронхоконстриктора, а провести серию ингаляционных бронхоконстрикторных тестов.

Холиномиметики. Для выявления холинергических нарушений в бронхолегочном аппарате применяют ингаляции ацетилхолина или его синтетических аналогов — карбахола и метахолина. После ингаляции в качестве плацебо изотонического раствора хлорида натрия испытуемому предлагают сделать по 5 вдохов 0,001; 0,005; 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1 и 2% раствора ацетилхолина, при ультразвуковом способе ингаляции после каждой ингаляции в бронхи поступает около 0,1 мл раствора. Контроль бронхиальной проходимости осуществляют после каждых 5 вдохов.

Ацетилхолин при ингаляции больному бронхиальной астмой оказывает раздражающее действие на равномерно распределенные по трахеобронхиальному дереву холинергические рецепторы. Как показали результаты 250 ингаляционных тестов, клиническая картина ацетилхолин-нового

бронхоспазма характеризуется симптомами проксимального бронхита. У больных появляется кашель, хрипы выслушиваются над верхними отделами легких и имеют низкотональный характер. У половины больных хроническим бронхитом ингаляция 1—2 мг ацетилхолина вызывала по данным кривой поток — объем уменьшение потока через бронхи всех калибров. Присоединение к бронхиту приступов удушья характеризуется резким повышением чувствительности холинергических рецепторов к ингалируемому ацетилхолину.

По данным ацетилхолинового теста у больных риноконъюнктивальной формой поллиноза нарушено функциональное состояние холинергических рецепторов.

Р-Б л о к а т о р ы. Фармакологическая блокада Р-3Д-ренигических рецепторов бронхов обзиданом позволяет судить о степени адренергического дисбаланса. Тест с обзиданом приводит к снижению потока на уровне мелких бронхов только у больных, перенесших в прошлом приступы удушья. Больные хроническим бронхитом даже в период выраженного обострения не реагировали на ингаляцию 15 мг раствора обзидана. Учитывая широкое распространение в последние годы терапии р-адрено-блокаторами в кардиологической практике, необходимо при сочетанной сердечно-легочной патологии перед назначением р-блокаторов проводить тест с обзиданом.

Можно ограничиться приемом 40 мг обзидана внутрь после исследования исходного состояния ФВД с последующим контролем ФВД через час после приема таблетки. Более достоверен ингаляционный тест, когда после исследования исходного состояния бронхиальной проходимости больному назначают обзидан в виде ингаляции в течение 1, 3 и 6 мин. После каждой ингаляции повторяют исследование ФВД. У больного бронхиальной астмой уже в течение первых минут после ингаляции снижается проходимость мелких бронхов. В это время больной или не отмечает изменений самочувствия, или у него появляется умеренное затруднение дыхания. Кашель, хрипы и другие симптомы проксимального бронхита провоцируются при дальнейшем увеличении дозы препарата. Обзидан в таблетках у наблюдаемых нами больных обычно никаких болезненных симптомов не вызывал. Тест с обзиданом может применяться для массовых обследований больных с заболеванием органов дыхания.

Брадикинин. К брадикинину оказались чувствительными лишь больные бронхиальной астмой и некоторые лица с поллинозом, протекающим без нарушения бронхиальной проходимости (риноконъюнктивальная форма). Препараты брадикинина рекомендуется использовать аналогично и в той же концентрации, что при ингаляции ацетилхолина. Контрольной жидкостью и растворяющей средой служит изотонический раствор хлорида натрия. У больных бронхиальной астмой при ремиссии от 1 до 10 лет достоверное снижение бронхиальной проходимости возникало при назначении $0,67 \pm 0,08$ мг препарата, при ремиссии меньше года — $0,32 \pm 0,09$ мг.

Наиболее интенсивно брадикинин действует на верхние дыхательные пути, вызывая болезненность в горле, першение, кашель.

Простагландины. PGF_{2a} при ингаляции провоцирует затруднение дыхания, кашель, отделение мокроты. По данным кривой поток — объем PGF_{2a} преимущественно суживает мелкие бронхи, однако действует и на крупные бронхи. Больные бронхиальной астмой, особенно атонической формой заболевания, высоко чувствительны к аэрозолю PGF_{2a}. Количество простагландина, достоверно нарушающее бронхиальную проходимость у больных бронхиальной астмой, даже в стадии стойкой ремиссии составляет 10~6 мг. Для получения бронхиального секрета иногда прибегают к ингаляции раствора РСРь.

Неспецифические раздражители. Использование для ингаляционного бронхоконстрикторного теста холодного воздуха, лимонной кислоты и ряда других агентов имеет точкой приложения холинергические рецепторы. Эти пробы позволяют расширить наши представления о трахеобронхиальной

гиперреактивности, но результаты подобных исследований дают мало сведений о внутренних механизмах удушья.

Аллергены. Ингаляционный тест с аллергенами в ряде случаев позволяет подтвердить патогенность выявленной скарификационно-сенсibilизации. Нередко только ингаляционный тест позволяет диагностировать экзогенный характер бронхиальной астмы.

Ингаляционный провокационный тест с аллергеном проводится подобно пробе с ацетилхолином. В качестве плацебо используют 5 вдохов изотонического раствора хлорида натрия при ультразвуковой ингаляции, при ингаляции через компрессорный ингалятор необходима ингаляция в течение 3 мин. Если сразу после ингаляции и через 20 мин после нее не отмечается снижение показателей пневмотахометрии или пневмотахографии, то приступают к ингаляции аллергена. Первую дозу аллергена подбирают путем алергометрического титрования. Она должна вызывать появление на коже слабо выраженной реакции. Аллерген ингалируют подобно контрольной жидкости. Исследование ФВД проводят повторно через 5 и 20 мин после ингаляции. При отсутствии достоверной бронхоконстрикторной реакции приступают к ингаляции следующей концентрации аллергена. Ингаляция концентрированных растворов аллергена может спровоцировать неспецифический ответ. Бронхи очень чувствительны к ингаляционным аллергенам. По данным М. К. МсАИеп и соавт. (1970), уже 1 мкг аллергена клеща домашней пыли может спровоцировать бронхоспазм у сенсibilизированного больного. В дальнейшем по окончании ингаляционного теста за больным ведется наблюдение в течение суток для регистрации реакции замедленного типа.

Физическая нагрузка. Для диагностики некоторых форм бронхиальной астмы применяют провокационный тест с физической нагрузкой. Таким образом можно диагностировать астму физического усилия.

До проведения теста с физической нагрузкой необходимо отменить за 4 ч до исследования симпатомиметики и интал, которые способны в ряде случаев предотвратить астму физического усилия. Кортикостероиды и ан-тигистаминовые препараты на результаты теста не влияют. Лица, страдающие ишемической болезнью сердца, заболеваниями нервно-мышечного аппарата, а также в момент бронхоспазма к проведению теста с нагрузкой не допускаются.

Исследуется исходное состояние ФВД, предпочтение отдают кривой поток —< объем. Фиксируют частоту сердечных сокращений, АД, снимают ЭКГ, желателно определить в крови P_{50} и P_{50} ? Физическая нагрузка дается с помощью упражнений на тредмиле или велоэргометре. Более физиологичным считается бег на тредмиле. В течение 1—2 мин увеличивается мощность упражнений, пока частота пульса не достигнет 75—85% должной максимальной для данного возраста частоты, определяемой по таблице [Johnson W. R., Buskirk E. R., 1974]. С достигнутым усилием нагрузка продолжается 6—8 мин. Частота пульса должна в среднем соответствовать 130—150 ударам в минуту.

Появление аритмии, болей в грудной клетке, сильной одышки, изменений на ЭКГ, сигнализирующих об ишемии миокарда, падение АД, снижение степени насыщения кислородом крови ниже 85%, увеличение P_{502} на 10% и более, уменьшение экспираторного потока на 20% и более — все это служит причиной для окончания проведения теста. При проведении теста измеряют АД, частоту пульса, делают ЭКГ. Аускультацию больного производят до, во время и после нагрузки.

По окончании нагрузки в течение 3 мин снимают ЭКГ, выслушивают больного, измеряют частоту пульса. На 3—5-й минуте производится исследование ФВД, которое повторяют на 8—12-й, 18—22-й и 28—32-й минутах.

При астме физического усилия на 4—8-й минуте резко ухудшается бронхиальная проходимость. Вдыхание ртом охлажденного воздуха увеличивает провокационные способности теста [Сгорр G. S. A., 1979].

Нестероидные противовоспалительные средства могут ухудшать течение астмы у некоторых больных. Для выявления непереносимости ацетилсалициловой кислоты, проявляющейся в виде бронхоспазма, рекомендуется проведение провокационного теста.

После исходного исследования ФВД больному дают 30 мг ацетилсалициловой кислоты, через 30 мин повторяют тест ФВД, при отсутствии ухудшения бронхиальной проходимости дозу препарата увеличивают до 300 мг, повторяя аускультативный и спирографический или пневмотахометрический контроль через 30 мин. Затем дают 603 мг' препарата и исследование ФВД проводят через 30 мин и 3 раза через каждый час. Положительный тест считается при падении ОФВ₁ на 30% от исходного, учитываются данные клинической картины бронхоспазма [Gershwin M., 1981].

Необходимо отметить, что при соблюдении всех правил проведения провокационного теста использование бронхоконстрикторов для диагностики астмы вполне безопасно для больного и весьма полезно для клинициста.

Клиническая картина

Астматический приступ

Приступ удушья — наиболее характерное проявление астмы. Типична поза с приподнятым верхним плечевым поясом. Создается впечатление, что шея короткая и глубоко посажена. Грудная клетка цилиндрической формы. Больной делает короткий вдох и без паузы продолжительный мучительный выдох, который часто сопровождается сухими хрипами, которые слышны на расстоянии. В дыхании активно участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки, плечевого пояса, брюшного пресса. Можно наблюдать напряженную работу скелетной мускулатуры верхней части туловища, которая направлена на преодоление препятствия при выдохе.

Межреберные промежутки расширены и расположены горизонтально. При перкуссии выявляют характерный коробочный легочный звук. Нижние границы легких смещены вниз, экскурсия легочных полей едва определяется. Больные часто жалуются на боль в нижней части грудной клетки, особенно при затяжных приступах удушья. Эта боль связана с напряженной работой диафрагмы и часто бывает опоясывающей соответственно анатомической линии прикрепления диафрагмы.

При аускультации дыхание ослаблено, на всем протяжении слышны сухие рассеянные хрипы. Дискантный их характер свидетельствует о спазме мелких бронхов, грубые хрипы исходят из более крупных по диаметру бронхов. Эта аускультативная картина может прерываться кашлем и сразу же после кашлевых толчков слышно, как резко увеличивается количество свистящих хрипов, особенно в задненижних отделах. Секреция мокроты в просвет бронхов и ее пассаж приводят к усилению сухих хрипов как в фазе вдоха, так и на выдохе. Если кашель продуктивный и мокрота отделяется, то количество хрипов уменьшается и дыхание из ослабленного становится жестким.

Характерны изменения в аускультативной картине, наступающие после ингаляции аэрозоля симпатомиметиков или других бронходилатирующих средств быстрого действия. Увеличивается экссудация, кашель становится влажным, откашливается мокрота. Постепенно затихают бронхиальные шумы и создается такое впечатление, что только в отдельных местах 1—2 бронха продолжают монотонно воспроизводить хрипы на вдохе и выдохе. В этом месте не произошло достаточного освобождения бронха.

Присутствие врача при купировании астматического приступа желательно, так как позволяет решить ряд важных диагностических вопросов, в первую очередь определить степень выраженности бронхоспазма, его восприимчивость к бронходилатирующей терапии.

Особенности обследования больных астмой

Дыхательная система. Иногда при осмотре вне приступа удушья сухих хрипов может быть немного и создается обманчивая картина благополучного состояния. Чтобы получить объективное представление о состоянии больного, необходимо попросить его покашлять и тогда количество сухих хрипов может увеличиться. Больному можно предложить сделать форсированный выдох, который позволяет выявить скрытый бронхоспазм. Обязателен осмотр больного в горизонтальном положении, в котором всегда увеличивается количество сухих хрипов. Аускультация больного в положении на левом и правом боку позволяет выявить преимущественное поражение того или иного отдела легких, что часто наблюдается у больных с бактериальным воспалительным процессом в бронхах.

Важно выявить нарушения носового дыхания. Риниты часто сопутствуют астме и могут рассматриваться как одно из проявлений предастмы. Углубленное обследование больных, страдающих упорным ринитом, позволяет выявить ранние формы бронхиальной астмы. Поражение слизистой оболочки носа проявляется по-разному. У некоторых больных определяются сухая слизистая оболочка, чувство отека и нарушенного носового дыхания, у других — острая ринорея, иногда такая обильная и продолжительная, что становится мучительной. Иногда отделяемое из носа бывает слизисто-гнойным. Необходимо провести противовоспалительную терапию, исключить гайморит.

У больных бронхиальной астмой имеется склонность к полипозным разрастаниям. Иногда полипоз слизистой оболочки носа предшествует развитию бронхиальной астмы и первые приступы удушья появляются вскоре после полипотомии. Перед терапевтом всегда возникает вопрос о целесообразности оперативного лечения полипов носа, важно правильно оценить клиническую ситуацию. Полипозные разрастания могут быть симптомом аспириновой астмы. Полипотомия может вызвать резкое обострение бронхиальной астмы. При успешном лечении астмы можно наблюдать обратное развитие полипозных разрастаний, которые вновь активируются при очередном обострении.

В программу общеклинического исследования необходимо включить лабораторное исследование отделяемого из полости носа. Важно провести цитологическое исследование, чтобы установить природу воспалительного процесса. При аллергических ринитах отмечается высокая эозинофилия. При иммунологическом исследовании выявляют IgE, который в норме отсутствует в слизи из носа. Иная цитологическая и иммунологическая картина наблюдается при бактериальных воспалительных процессах. Расстройству носового дыхания способствуют анатомические изменения носовых ходов, и больные часто лучше себя чувствуют после восстановительных операций. Совместно с отоларингологом решается вопрос и о тонзиллэктомии, которая также может провоцировать тяжелое обострение бронхиальной астмы, но не приводит к сколько-нибудь заметному улучшению течения астмы.

Кожа и слизистые оболочки. В период приступов удушья отмечается бледно-сероватый оттенок кожных покровов. Чем острее по клиническим проявлениям удушье и выраженнее степень гипоксии, тем больше кожные покровы и видимые слизистые оболочки приобретают синюшный оттенок.

Обращает на себя внимание повышенная потливость, что способствует развитию у больных простудных заболеваний. Иногда отмечается обильное потоотделение. Пот льется струйкой, одежда мгновенно промокает, и у ряда больных это становится серьезной проблемой, побуждающей проводить исследование для исключения карци-ноидного синдрома.

На кожных покровах можно обнаружить изменения, свойственные повышенной чувствительности: крапивницу, папулезные и эритематозные высыпания. Они особенно часто встречаются у лиц с побочными реакциями на прием лекарственных средств. Грибковое поражение кожных покровов, ногтевых лож может сопровождаться гиперчувствительностью к грибковым аллергенам.

В клинической практике встречаются больные, имеющие сечетанную патологию. Чаще всего к этой группе больных относятся лица с атоническим дерматитом и бронхиальной астмой. Такая форма заболевания возникает, как правило, в детском возрасте, имеет тяжелое рецидивирующее течение, требует назначения кортико-стероидных препаратов, часто в повышенной дозе. У этих больных часто выявляется непереносимость многих лекарственных препаратов и склонность к разнообразным аллергическим реакциям. Сочетание астмы с нейродермитом, экземой и псориазом также характеризуется более тяжелым течением.

При осмотре слизистой оболочки полости рта у лиц, которые систематически применяют ингаляционно корти-костероидные препараты, можно выявить грибковый стоматит — одно из осложнений этого вида терапии. Отек губ, неба, увеличение в размерах языка наблюдается при отеке Квинке, который может быть обусловлен аллергической реакцией или дефектом эстеразной активности сыворотки крови.

При аллергических формах бронхиальной астмы могут встречаться конъюнктивиты. Особенно часто они возникают у больных поллинозом.

Сердечно-сосудистая система. В период приступа удушья исследование сердца затруднено. Сопутствующая удушью эмфизема легких приглушает тоны сердца. Ритм сердечных сокращений правильный, и только при тяжелых приступах бронхиальной астмы может появляться альтернирующий пульс. АД имеет тенденцию к повышению. Целый ряд бронхоспазмолитических препаратов (эфедрин, адреналин) способствует повышению АД. Возникающая пульмоногенная артериальная гипертония обуславливается в первую очередь нарушением метаболической функции легких, которые принимают участие в регуляции активности прессорных и депрессорных биологически ЕЖТИВНЫХ веществ. Пульмоногенная артериальная гипертония не является противопоказанием к назначению кортикостероидных препаратов. Их влияние на восстановление дыхательной функции ведет к нормализации АД.

При электрокардиографическом исследовании в период обострения астмы регистрируются признаки острого легочного сердца (высокий, остроконечный зубец Рп.ш, признаки перегрузки правого желудочка), которые имеют преходящий характер. Они исчезают по мере того как восстанавливается бронхиальная проходимость. Однако при длительном рецидивирующем течении бронхиальной астмы одним из ее осложнений является хроническое легочное сердце. В этих случаях электрокардиографические изменения имеют стойкий характер, причем возможна блокада правой ножки пучка Гиса, отражающая хроническую перегрузку правых отделов сердца из-за высокой легочной гипертензии.

Нарушение ритма сердца нехарактерно для больных бронхиальной астмой. Однако в условиях длительной гипоксии и особенно в связи с распространенным применением симпатомиметиков и препаратов ксантинового ряда может наблюдаться экстрасистолия и предсердная тахикардия. - Описаны случаи внезапной смерти больных бронхиальной астмой, которые связываются с повреждающим действием симпатомиметиков на миокард. При помощи мониторингового электрокардиографического контроля нарушения ритма сердца выявляют гораздо чаще, чем это удается сделать обычными методами исследования. У больных преклонных лет возможно появление мерцательной аритмии, которая также может наблюдаться при сочетании бронхиальной астмы и тиреотоксикоза. Можно выделить группу больных астмой, у которых в период обострения быстро возникают признаки легочного сердца и регрессируют в межприступный период. Течение бронхиальной астмы у этих больных имеет некоторые особенности. Острые астматические атаки

обычно имеют затяжной характер, а клинические проявления бронхиальной обструкции незначительны, откашливается обычно небольшое количество вязкого секрета. Причиной такого течения астмы является преимущественно дистальное поражение бронхов, которое способствует раннему развитию эмфиземы и легочного сердца.

Тахикардия может сохраняться и в межприступном периоде у больных бронхиальной астмой и часто их не беспокоит. Необходимо, однако, уточнить ее причину. Часто она связана с проводимой терапией бронхоспазмо-литическими средствами, особенно симпатомиметиками. Синусовая тахикардия плохо поддается терапии сердечными гликозидами, назначать (β-блокаторы больным не рекомендуется из-за возможности усиления бронхиальной обструкции. Аналогичная проблема возникает при сочетании ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы. Известны случаи, когда назначение небольших доз Р-блокаторов не приводило к ухудшению дыхания. Однако-препаратами выбора в таких случаях являются антагонисты кальция, этмозин, а при болевой форме ишемической болезни сердца — пролонгированные нитраты. Пробное назначение Р-блокаторов необходимо проводить под контролем исследования функции внешнего дыхания и ЭКГ.

Состояние желудочно-кишечного тракта, желчевы-водящих путей, печени и поджелудочной железы.

У некоторых больных бронхиальной астмой отмечаются диспепсические явления. Их возникновение и рецидивы часто связаны с приемом лекарственных средств, особенно ксантиновых производных и кортикостероидов, которые приводят к поражению слизистой оболочки желудка. Опасны стероидные язвы, они склонны давать желудочные кровотечения. В этот период боли могут отсутствовать, что предопределяет внезапность возникновения столь грозного осложнения, каким является желудочное кровотечение. При появлении симптомов лекарственного гастрита, желудочной или дуоденальной язвы возникают трудности медикаментозной терапии, которые преодолеваются обычно назначением противоастматических средств парентеральным путем и добавлением спазмолитиков, антацидов и метоклопрамида по показаниям.

Патология желчевыводящих путей нередко сопутствует бронхиальной астме, особенно у женщин. При этой сочетанной патологии очень часто наблюдаются аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты. Облигатности в поражении печени у больных бронхиальной астмой нет. Более того, было замечено, что с развитием острого гепатита наблюдается ремиссия бронхиальной астмы. Однако сочетание хронического поражения печени и поджелудочной железы всегда усугубляет течение бронхиальной астмы, существенно влияет на выбор медикаментозной терапии. Поражение поджелудочной железы может наступить вследствие / терапии кортикостероидными препаратами. В литературе описаны случаи стероидных панкреатитов, панкреонекрозов. Раньше редко наблюдалось сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета. В настоящее время оно отмечается часто и связано с терапией глюкокортикостероидами. У больных в пожилом возрасте сахарный диабет возникает чаще, чем в молодом возрасте. Мочевыделительная система. Поражение почек не свойственно бронхиальной астме. Однако при некоторых системных заболеваниях могут одновременно развиваться синдромы бронхиальной астмы и нефрита, поэтому признаки поражения почек у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы побуждают к поиску системного иммунопатологического процесса (узелковый периартериит, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера и др.). Появление таких сопутствующих заболеваний, как пиелонефрит, мочекаменная болезнь, всегда в какой-то степени отягощает течение бронхиальной астмы.

Эндокринная система. Большое значение в генезе бронхиальной астмы придается дисгормональным процессам. Некоторые авторы даже выделяют гормональную форму болезни. Часто первые приступы удушья возникают у женщин в менопаузе, а фиброма матки часто сопровождается тяжелым течением астмы. Существенно ухудшает течение бронхиальной астмы повышение функции щитовидной железы. Возможно, именно в этом случае быстро формируется глюкокортикоидная

надпочечниковая недостаточность, что диктует раннее назначение корти-костероидных препаратов, особенно когда предстоит оперативное вмешательство на щитовидной железе.

Нервная система. Обычно выявляются признаки вегетативных расстройств: выраженная потливость, периодически сухость во рту, тахикардия, транзиторное повышение АД, мигреноподобная головная боль, диспепсические явления, схваткообразные боли в животе, расстройства функции сфинктеров.

Расспрос больного астмой. Данные анамнеза имеют большое значение в установлении диагноза бронхиальной астмы и в понимании процессов, которые лежат в основе возникновения или обострения болезни. В начальном периоде, когда все проявления астмы имеют эпизодический характер и полностью обратимы и физическое исследование не дает никакой информации для диагноза, расспрос больного приобретает особенно большое значение. В практической деятельности встречаются больные, у которых длительное время астма не диагностировалась именно потому, что в легких не было слышно хрипов. Больному трудно разобраться в причинах, которые привели к возникновению приступов удушья. Врачу не следует подводить больного к тем ответам, которые желанны для него. Сбор анамнеза, беседа врача с больным должны быть проведены обстоятельно и подробно. Необходимо не только терпеливо выслушать все жалобы больного, но и выявить также те факты, которые, с его точки зрения, не являются важными.

Из анамнеза можно получить сведения о поллинозе. Эти больные сообщают о том, что обострения болезни имеют сезонный характер, чаще появляются в весенне-летний период и сопровождаются ринитом, конъюнктивитом. В таких случаях врач может уточнить географические зоны, месяц цветения того или иного растения. Эта анамнестическая линия позволяет выявить аллергические формы болезни.

Ориентируясь на данные анамнеза, можно с уверенностью или предположительно высказаться об аспирино-вой триаде. Из данных анамнеза можно установить, что эти больные не болеют наследственной формой аллергического заболевания. Их беспокоит нарушенное носовое дыхание из-за полипозных разрастаний, приступы удушья трудно поддаются определенному анализу, отсутствуют также четкие указания на аллергические реакции. Наиболее ярким анамнестическим указанием является непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Данные анамнеза также позволяют установить влияние факторов физического усилия. Движение, быстрая ходьба, смех, испуг могут выступать провоцирующими удушье факторами. В беседе с больным всегда затрагиваются вопросы о влиянии на его самочувствие метеорологических факторов. Холод, повышенная влажность плохо переносятся людьми, страдающими бронхиальной астмой.

Тщательное изучение условий труда помогает выявить профессиональную астму.

Наиболее частой причиной обострения бронхиальной астмы является инфекция дыхательных путей. Особенно ее роль возрастает, когда болезнь уже сформировалась. Клиницистами давно было подмечено, что инфекционные заболевания дыхательных путей часто предшествуют обострению астмы.

Трудно собирать и интерпретировать аллергологически и анамнестически. Так, часто противоречивые данные получает врач о переносимости пищевых продуктов. Некоторые из них являются «сильными» аллергенами: яйцо, шоколад, клубника, мед. У больных с аспириновой триадой иногда также отмечается плохая переносимость ягод, так как в них содержится салициловая кислота. Употребление определенных продуктов может приводить к рецидиву аспириновой астмы. Необходимо учитывать, что некоторые продукты могут содержать антибиотики и тем самым провоцировать аллергические реакции.

Особое внимание следует уделить медикаментозному анамнезу. Важно указание больного, на то, что те или иные лекарственные средства могут провоцировать обострение заболевания. Как уже отмечалось выше, к особой группе относят аспириновую астму. Детального анализа требуют больные, у которых отмечалась аллергическая реакция на антибиотики. При аллергических реакциях на сульфаниламидные препараты можно ожидать появления перекрестных побочных реакций на новокаин. Следует также провести анамнестическую оценку эффективности и переносимости бронходилататоров, проанализировать суточную суммарную дозу бронхоспазмолитиков, часы их приема, побочные реакции. Особенно важно выявить их влияние на сердечно-сосудистую систему. Врачу следует обратить внимание на появление тягостного сердцебиения и повышение АД при приеме бронходилатирующих средств. Такой же оценки требует анализ муколитических средств. Иногда оценка медикаментозного анамнеза затруднена, так как больной принимает несколько средств.

Больные астмой, принимающие кортикостероидные препараты, выделяются в особую группу. Анамнестически важно проследить длительность стероидной терапии, ее переносимость, возникновение побочных- реакций. Совокупность этих данных позволяет решать вопрос о степени зависимости к стероидным средствам, перспективность приема, найти пути снижения дозы и профилактики побочных проявлений.

Трудным для оценки, но необычайно важным для правильной организации лечения является состояние психоэмоциональной сферы. Для правильного представления об особенностях личности, настроения, душевных переживаниях, способных влиять на течение астмы, целесообразна консультация психолога и психиатра, которые могут наметить и основные направления психотерапии.

Течение бронхиальной астмы

Бронхиальная астма может начаться в любом возрасте. Описаны наблюдения, когда болезнь развивалась у детей в первые 3 мес жизни. Возраст влияет не только на течение болезни, но и на общее состояние больного. Астма, возникшая в детские годы и имеющая склонность к рецидивирующему течению, может привести к деформации грудной клетки, искривлению позвоночника. У больных в пожилом возрасте бронхиальная астма часто сочетается с ишемической болезнью сердца. Такое сочетание раньше считалось редким, так как полагали, что при легочных заболеваниях атеросклероз развивается медленно, теперь эта сочетанная патология наблюдается часто и представляет определенные трудности в подборе терапии. Для старших возрастных групп характерно и более частое сочетание бронхиальной астмы с артериальной гипертонией. В большинстве случаев она имеет пульмогенный характер. Однако независимо от ее генеза возникают трудности в терапии симпатомиметиками и кор-тикостероидами. Развитие бронхиальной астмы в менопаузе характеризуется особенно тяжелым течением, склонностью к эозинофильным реакциям, частой непереносимостью медикаментозных средств, включая и кортикостероидные препараты.

Варианты течения. Бронхиальная астма независимо от ее природы может протекать монотонно, с постоянно нарушенным дыханием и потребностью ежедневно принимать противоастматические средства. У других больных можно проследить тенденцию к периодическим обострениям, когда явления бронхиальной обструкции заметно усиливаются. Обострения сменяются ремиссией, когда нарушения бронхиальной проходимости резко уменьшаются или исчезают.

Выделение этих двух типов течения астмы важно для правильной организации лечения. Лечение, купирующее обострение, рассчитано на короткий срок, может и должно быть достаточно интенсивным. Длительная поддерживающая терапия ориентируется на малые, но эффективные дозы препаратов, причем часто необходимо искать рациональные комбинации лекарств. У больных с повторяющимися обострениями астмы, можно практиковать профилактические мероприятия.

Характеристика бронхиальной обструкции. Принято выделять больных астмой с короткими приступами удушья, которые прекращаются спонтанно или под влиянием бронхоспазмолитиков, а также с длительным удушьем разной степени выраженности, которое обычно не поддается бронхоспазмолитикам, но может исчезать под воздействием глюкокортикоидов.

Собрать информацию и получить представление о типах дыхательных расстройств у больного астмой важно не только с точки зрения изучения патогенеза (короткие приступы удушья обусловлены скорее всего высвобождением медиаторов астмы), но и рационального построения - лечения. Для лечения коротких приступов удушья важно выбрать лучший купирующий препарат и при необходимости назначить профилактический прием бронхоспазмолитиков или интала. Длительное удушье угрожает развитием астматического состояния, в этом случае целесообразно назначать глюкокортикоиды.

Присоединение хронического бронхита. У многих больных астмой появляются признаки хронического бронхита, обычно бактериальной природы: усиливается кашель, мокрота становится слизисто-гноющей, меняется характер бронхиальной обструкции. Затрудняется откашливание мокроты, которая может существенно усиливать дыхательные расстройства, уменьшается эффективность противоастматических средств, более тяжело протекают обострения астмы, более часто развивается астматическое состояние.

Хронический бронхит способствует появлению эмфиземы легких, хронической дыхательной недостаточности и легочного сердца.

Смертельные исходы при астме. Бронхиальная астма раньше относилась к тем заболеваниям, которые протекают многие годы и десятилетия, но не приводят к смертельным исходам. В начале века случаи смерти от астмы связывали с назначением морфина во время обострений болезни. В конце 40-х годов отмечено увеличение смертельных исходов, что связывали с утяжелением течения бронхиальной астмы. Пристальное внимание к этой проблеме было привлечено в середине 60-х годов, когда резко участились случаи внезапной смерти у лиц, страдающих бронхиальной астмой. Анализ летальных исходов позволил установить, что их увеличение связано с бесконтрольным использованием симпатомиметических средств. В 70-е годы отмечено некоторое снижение смертности от астмы. Однако тяжелая форма болезни, часто приобретающая инвалидизирующее течение и требующая раннего назначения кортикостероидных препаратов, сохранилась. По материалам ВОЗ, в мире ежегодно умирают от бронхиальной астмы около 2 млн. человек. Смертность высокая при таких осложнениях болезни, как астматическое состояние, пневмоторакс, легочное сердце. При проведении реанимационных мероприятий летальность сохраняется на уровне 8—10%, что побуждает искать методы терапии, которые снизили бы летальность и позволили осуществлять более надежный контроль за течением бронхиальной астмы.

Особенности некоторых клинических форм

Простагландиновая (аспириновая) астма. Клинические особенности этой формы астмы не ограничиваются аспириновой триадой. У женщин эта форма встречается гораздо чаще, чем у мужчин. Обычно болезнь начинается после 30 лет. Однако аспириновая триада может дебютировать и у детей, преимущественно у девочек. Анамнестические данные часто указывают на предшествующую хорошую переносимость НСПП. Изменение восприимчивости к препарату обычно формируется постепенно в течение года, хотя темпы развития болезни могут быть и значительными. Интенсивность побочных реакций на прием НСПП возрастает и каждый последующий прием сопровождается более выраженным приступом удушья, вплоть до анафилактической реакции. Иногда врач получает противоречивые данные анамнеза, не отражающие постепенного нарастания явления непереносимости НСПП.

Наиболее выражен этот тип реакций у женщин в период начинающейся менопаузы.

Большое беспокойство больному причиняют полипы носа, нарушая носовое дыхание. Полипотомия, которая проводится в связи с нарастающим нарушением носового дыхания, приносит кратковременное улучшение. Иногда после полипотомии возникают тяжелые обострения бронхиальной астмы, вплоть до астматического состояния, требующие назначения глюкокортикоидов. Полипоз носа часто предшествует развитию астмы, у некоторых больных проявления болезни начинаются с астматических приступов и полипоз носа присоединяется позже.

Разрастающаяся ткань при полипах носа содержит элементы эозинофильной инфильтрации, локально отмечают повышение уровня IgE, хотя системного повышения уровня IgE не отмечается, и отсутствуют специфические антитела к НСПП.

При аспириновой триаде имеется ряд характерных анамнестических указаний. Так, отсутствуют данные, указывающие на наследственный характер заболевания, нет указаний на атопический характер клинических проявлений. Лабораторных тестов, характерных именно для аспириновой триады, также нет. Может определяться умеренная эозинофилия. В отличие от других форм бронхиальной астмы не наблюдается повышения уровня IgE.

Это несоответствие может быть основанием для диагностического поиска возможной непереносимости НСПП. Отсутствуют какие-либо характерные признаки со стороны других органов и систем. Нет специфических изменений функции внешнего дыхания. Следует отметить более частое поражение желудочно-кишечного тракта, плохую переносимость лекарственных препаратов, склонность к медикаментозным гастритам и язвообразованию в желудочно-кишечном тракте.

Нам удалось обнаружить, что при назначении индо-метацина больным астмой, которые вначале хорошо его переносили, понижается концентрация PGE2 и PGF2a в крови, причем отмечается превалирование PGE2. Затем индометацин стал вызывать побочные реакции, характерные для аспириновой триады, у больных был зарегистрирован извращенный ответ на индометацин: резко увеличивалась концентрация PGF2a. Моделирование этой реакции *in vitro* позволило разработать диагностический метод лабораторной диагностики аспириновой непереносимости у больных бронхиальной астмой. Исследования показали высокую коррелятивную зависимость между данными, которые получаются, и клиническими проявлениями аспириновой триады.

В программе лечения аспириновой триады важно исключить возможность назначения НСПП. Необходимо помнить, что возможны перекрестные реакции. Отмечено, что обострение бронхиальной астмы происходит при приеме бензоатов. Бензоат натрия довольно часто используется вместе с ипекакуаной как отхаркивающее средство. Имеются сообщения о том, что парацетамол также дает перекрестные реакции при непереносимости группы НСПП.

Лечение рассматриваемой группы больных должно быть особенно скрупулезным. Большое внимание следует уделить диете, так как ряд продуктов содержит салициловую кислоту, что способно поддерживать обострение бронхиальной астмы и прогрессию полипозных разрастаний в носу. Салициловая кислота содержится в яблоках, абрикосах, грейпфруте, лимонах, винограде, персиках, апельсинах, дыне, сливе, черносливе, крыжовнике, малине, клубнике, огурцах, томатах, перце, картофеле, миндале, изюме. Салицилаты добавляют в пиво.

Имеются сообщения о хороших результатах гипосен-сублизирующей терапии с применением маленьких доз ацетилсалициловой кислоты и постепенным увеличением дозы от 3 до 300 мг в день.

Приступы удушья купируют обычным способом. Для поддерживающего лечения используют интал и глюко-кортикоиды в виде ингаляций. Однако нередко приходится назначать гормональные препараты в таблетках.

Астма физического усилия. Внимание к астме физического усилия и ее особенностям привлек еще Floyer более 300 лет назад. Однако лишь в последние 20 лет стали появляться регулярные публикации результатов исследования патогенеза и эффективности лекарственных средств при этой форме астмы.

Замечено, что имеет значение вид физической нагрузки. Бег является наиболее мощным стимулятором бронхо-спазма и дает наибольшую повторяемость результатов. Менее выражено действие плавания, катания на велосипеде, восхождения по лестнице.

Обычно не отмечается связи между выраженностью астмы физического усилия и другими проявлениями астмы, но в период тяжелого обострения толерантность к физической нагрузке у больных резко снижается.

У больных с выраженной астмой физического усилия редко наблюдаются аллергические реакции, но повышена чувствительность к метеорологическим факторам, особенно к вдыханию холодного воздуха.

Симпатомиметики и теофиллин могут предупреждать и существенно уменьшать выраженность астмы физического усилия. Атропин и ипратропия бромид действуют слабее и лишь у некоторых больных дают эффект. Интал, используемый до физической нагрузки, оказывает выраженное предупреждающее действие. Глюкокортикостероиды неэффективны при астме физического усилия. Неэффективными оказались также антигистаминные средства и ингибиторы синтеза простагландинов. В последние 2—3 года появились данные о положительном действии антагонистов кальция (верапамил и нифедин). Они дают эффект лишь при длительном приеме (более 2 мес), их действие связывается с блокированием кальциевых каналов тучных клеток, ведущим к затруднению высвобождения медиаторов астмы.

Положительное действие оказывает программа нарастающих физических упражнений. Они способны повысить толерантность к физической нагрузке и тем самым ослабить интенсивность клинических проявлений астмы физического усилия.

Астма пищевого генеза. Данные анамнеза играют ведущую роль в целенаправленном диагностическом поиске. При бронхиальной астме пищевого генеза больные редко связывают приступы удушья с определенным пищевым продуктом. Это обусловлено тем, что, как правило, развивается замедленный тип аллергических реакций. Необходимо учитывать время, в течение которого происходит процесс пищеварения. За 8—12 ч, необходимых для клинических проявлений, больные употребляют другую пищу, работают, принимают лекарственные препараты, у них бывает хорошее и плохое настроение, и связать возникновение удушья с тем или иным продуктом, естественно, сложно. Если же больные и могут отметить такую связь, то чаще всего указывают на другие продукты, которые по времени они принимали ближе всего к возникновению приступа удушья.

Из анамнеза диагностическое значение имеют указания на аллергические реакции, возникновение которых чаще всего связывают с приемом пищи (экссудативный диатез, крапивница, дерматит), особенно если они развиваются в детстве, когда пищевая аллергия наблюдается чаще. Для пищевой аллергии также характерны длительные ремиссии и внезапно наступающие обострения, связать которые с инфекцией, психической травмой, контактом с пылевыми, пыльцевыми и другими аллергенами, кроме пищевых, не удается.

Характерной анамнестической особенностью является множественность аллергических реакций. Отмечено, что при пищевой аллергии высок процент аллергических реакций на лекарственные препараты. Список лекарственной непереносимости у них постоянно пополняется. Особое значение имеют анамнестические указания на пищевые аллергены, вызывающие -крапивницу, отек Квинке,

приступы удушья, что значительно облегчает диагностический процесс. Важно установить эффективность лечебного голодания.

Необходимо учитывать также наследственную аллергию к пищевым аллергенам. В отличие от многих других форм сенсibilизации при бронхиальной астме пищевого генеза нет сезонности обострений, отсутствует четкая связь с периодами цветения растений, инфекцией верхних дыхательных путей. Однако некоторые факторы (эмоциональные стрессы и др.) могут быть провоцирующими при латентно протекающей аллергии.

При развитии приступа удушья отмечается ряд особенностей. В клинической картине преобладают экс-судативные проявления и гиперсекреция слизи, бронхо-спазм может как бы отступать на второе место. Большой эффект дают неселективные (3-стимуляторы, иногда противоотечные и уменьшающие гиперсекрецию средства. Таким образом, показанием к целенаправленному обследованию являются анамнестические указания на пищевую аллергию или непереносимость некоторых продуктов, поливалентные формы аллергии с включением и лекарственной, отсутствие четкой связи приступов удушья с контактом с известным аллергеном; круглогодичность обострений, анамнестические сведения об эффективности лечебного голодания или разгрузочно-диетической терапии; недостаточный эффект от, казалось бы, правильно построенной и проводимой терапии.

Следует подчеркнуть, что в диагностике астмы пищевого генеза большая роль отводится негативным результатам аллергологического обследования для выявления бытовой, пылевой, пыльцевой аллергии, эффективному голоданию, назначенному на 3—5 дней, и положительным провокационным тестам к пищевым продуктам. Из аллерго-логических методов диагностики при пищевой аллергии применялись все существующие: кожные тесты, выявление антител-реагинов с помощью радиоиммунологических методов, реакция бластной трансформации лимфоцитов, тромбоцитопенический и лейкопенический тесты. Однако они не нашли широкого применения. Этому, конечно, способствовали их дороговизна, сложность воспроизведения, низкая информативность и другие причины. Поскольку пищевая аллергия в иммунологическом плане — процесс разнонаправленный, установить антитела к пищевым продуктам, не используя широкого спектра лабораторных тестов, всегда трудно.

. Н. С. Сотникова (1980) применяла метод . иммуно-сорбентов, который у больных с пищевой • аллергией оказался более информативным, чем другие аллергологические методы. Суть метода состоит в том; что к нерастворимой основе (целлюлоза, сефадекс) при помощи ковалентной связи присоединяется белковый антиген - в данном случае белок пищевого аллергена, способный в нейтральной или слабощелочной среде фиксировать специфические антитела. Иммуносорбенты можно приготовить с любым пищевым продуктом и при контакте с сывороткой больного присоединить к нему специфические антитела. По количеству белка, перешедшего в раствор, судят о количестве специфических антител. При всей простоте и доступности этот метод, однако, так же как и другие, не нашел широкого применения в диагностике пищевой аллергии. Это связано в основном с его трудоемкостью. Важную роль играет диагностическое голодание, назначаемое на 3, —5 дней, желательно с предшествующей подготовкой больных, которым в течение нескольких дней сокращают объем принимаемой пищи. Обычно голод назначают больным бронхиальной астмой, у которых сохраняются приступы удушья, несмотря на проводимую терапию.

Противопоказанием к диагностическому голоданию являются инфекция дыхательных путей, холециститы, пиелонефриты. Торпидно протекающие инфекционные процессы обостряются при назначении голода. К другим противопоказаниям относятся декомпенсированное состояние функции легких, сердца, печени, почек, нервно-психические заболевания, активные формы туберкулеза. Перед назначением голода больному следует объяснить необходимость процедуры и он должен занять активную позицию в осуществлении этой программы. Терапия кортикостероидными препаратами является относительным противопоказанием к диагностическому голоданию.

Обычно в подготовительный период удается добиться ослабления клинических проявлений бронхиальной астмы и несколько снизить дозу кортикостероидов. У отдельных больных уже в течение первых суток происходят положительные изменения в дыхании и поэтому общие проявления (слабость, головокружение, чувство голода и другие) не доминируют в клинической картине. Больным разрешается пить кипяченую воду до 1 1/2—2 л. Следует избегать приема минеральных вод. При положительном результате голодания резко снижается доза бронходилатирующих препаратов, сокращается прием кортикостероидов.

Таким образом, эффект пищевой элиминации, широко используемый в аллергологии диагностический и лечебный прием, позволяет приступить ко второму диагностическому этапу — проведению провокационных тестов с пищевыми продуктами. Больному назначают однородные продукты, причем на оценку их аллергенности необходимы сутки, поэтому выделяют дни картофельные, мясные, рыбные, молочные, также отдельно проводится исследование круп, хлеба. Последовательность назначения провокационных дней определяется данными анамнеза и специфических аллергенных тестов, направленных на выявление специфических антител к тому или иному продукту. Продукты готовятся на воде, без добавления приправ, масла. Утром натощак проводят общеклиническое исследование, пневмотахометрию и разрешают принять небольшое количество (200 г) испытуемого продукта. Функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы оценивается через 30, 60 и 90 мин. В это же время проводится пневмотахометрия и подсчитывается число лейкоцитов. Если пищевой продукт обладает аллергенным свойством, то число лейкоцитов уменьшается на 1000, иногда наблюдается и более выраженная лейкопения.

В последующие сутки в пищу добавляется только один пищевой продукт, проводится пневмотахометрия в дневные и вечерние часы.

Подобный комплекс позволяет довольно четко определять спектр аллергенных продуктов у испытуемого человека. Существует определенная корреляционная зависимость в выявлении другими методами пищевых аллергенных продуктов. К пищевым продуктам, которые чаще других оказывают аллергенное действие относятся молоко, злаковые, рыба, птица, мясо, картофель. У одного и того же человека обычно выявляют 1—2 аллергенных продукта, у некоторых больных число их достигает 3—5. Ухудшение при положительных провокационных тестах не имеет выраженного характера, хотя в отдельных случаях требуется увеличение доз кортикостероидных препаратов.

Дискутабельной остается оценка клинического эффекта голодания. Накоплен опыт по его успешному применению при ряде заболеваний в первую очередь обменного характера. Биологическое действие голодания многостороннее и интерпретация его эффекта требует уточнения. В данном случае голодание используется как диагностический прием в выявлении аллергии к пищевым продуктам. Проведение диагностической программы преследует цель составить элиминационные гипоаллергенные диеты. Гипосенсибилизация при этой форме астмы проводится редко. Объективизация гипосенсибилизирующих методов терапии у этих больных отсутствует. Простота осуществления гипоаллергенных диет также подкупает, поэтому они нашли распространение. Скрупулезность в его выполнении позволяет больше чем в 40% случаев добиваться хороших результатов при отдаленных наблюдениях свыше 2—3 лет. Следует учитывать, что бронхиальная астма является болезнью многоликой и с ее прогрессированием включаются дополнительные патогенетические механизмы. Однако диагностический поиск пищевой аллергии, элиминационные диеты следует рассматривать как один из перспективных методов как диагностики, так и лечения этой категории больных.

Есть особенность в выборе бронходилатирующей терапии при этой форме астмы. Предпочтение отдается эфедрину, часто эффект дают НСПП. В литературе имеются указания на положительный результат при приеме интала внутрь и задитена.

Астматическое состояние

Астматическое состояние относится к одному из наиболее грозных осложнений бронхиальной астмы. Около 10—15% госпитализаций больных бронхиальной астмой приходится на астматическое состояние. В последнее время стала анализироваться и летальность при проведении ургентной помощи больным.

Выделение астматического состояния диктуется рядом особенностей клинической картины и принципов терапии. Качественно новые изменения, которые появляются у больных астмой, обусловлены изменениями гомеостаза, выраженностью нарушения бронхиальной проходимости, вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, кислотно-основного состояния, гемодинамики малого круга кровообращения.

Основным отличительным признаком астматического состояния от обычных приступов удушья является возрастающая резистентность к проводимой бронхо-дилатирующей терапии. Другим отличительным признаком служит непродуктивный и неэффективный кашель, который изнуряет больного. Выраженность приступа удушья, его продолжительность не могут являться признаками, определяющими астматическое состояние.

Формирующаяся резистентность к бронходилатирующей \ терапии при трансформации бронхиальной астмы в астматическое состояние связана с прогрессирующей функциональной блокадой β -адренергических рецепторов. Большое значение в возникновении астматического состояния имеет выраженное нарушение функции муко-цилиарного барьера. Продукция вязкого стекловидного секрета вообще характерна для бронхиальной астмы, а при астматическом состоянии эти расстройства так выражены, что вязкая мокрота перекрывает воздухоносные пути. На вскрытии можно обнаружить участки дилатированных бронхов, однако просвет их obturated слизистой пробкой. Это важные патоморфологические изменения, которые ставят вопрос о целесообразности проведения терапии бронходилататорами при определенных стадиях астматического состояния. Нарушение бронхиальной проходимости также усугубляется за счет отека слизистой оболочки. При исследовании гистологических срезов обращает на себя внимание эозино-фильная инфильтрация слизистого и подслизистого слоев, резкое утолщение базальной мембраны, дезорганизация основного вещества.

Нарастающая обструкция бронхов приводит к накоплению CO_2 и появлению респираторного ацидоза. Усугубляются вентиляционно-перфузионные отношения, в крови снижается PO_2 . Больной бронхиальной астмой совершает большую мышечную работу, направленную на преодоление резистентности дыхательных путей. Гипервентиляция, возрастающий объем работы дыхательной мускулатуры, обильное потоотделение приводят к дегидратации, что увеличивает вязкость мокроты. Объем циркулирующей крови уменьшается, и в некоторых случаях развивается циркуляторная гипотония. В малом круге давление повышается, и астматическое состояние всегда сопровождается признаками острого легочного сердца. Крайне редко наблюдаются больные с гиперволемией, обусловленной высокой продукцией антидиуретического гормона и приводящей к отеку легких.

Следует выделить 2 формы астматического состояния. При одной из них преобладают иммунологические или псевдоаллергические реакции с высвобождением большого количества медиаторов аллергической реакции. Обозначается она как анафилактическая форма. Для второй формы астматического состояния не столь характерны изменения иммунологического и патохимического плана, но при ней ведущее место занимает функциональная блокада β -адренергических рецепторов. Обозначается она как метаболическая форма.

Клиническая картина. Анализ клинической картины астматического состояния целесообразно проводить с учетом его формы и стадии, которая зависит от выраженности дыхательных расстройств и нарушения гомеостаза.

В клиническом определении астматического состояния решающая роль принадлежит возрастающей резистентности к препаратам бронходилатирующего ряда и появлению неэффективного и непродуктивного кашля. При анафилактической и метаболической формах кульминационным проявлением астматического состояния служит гипоксически-гиперкапническая кома. Перед развитием коматозного состояния часто появляются делириозные эпизоды, порой отказ от проводимой терапии, возбуждение, судороги и потеря сознания. Устанавливается редкое поверхностное дыхание, сохраняются выраженные признаки эмфиземы.

При анафилактической форме гипоксическая кома может прогрессивно нарастать и поэтому все клинические проявления развиваются интенсивно и бурно, быстро сменяя друг друга. Возникновению коматозного состояния предшествует острый и тяжелейший по своим проявлениям приступ удушья. Наиболее частой причиной его является повышение чувствительности к лекарственным препаратам — антибиотикам, ферментам, сульфаниламидам, белковым препаратам, декстрану, кодеину, большой группе НСПП. Наиболее коварна в этом плане аспириновая астма. Прием таких комбинированных препаратов, как теофедрин, антастман, включающих амидопирин, могут явиться причиной тяжелого астматического состояния, нарастающего в своей интенсивности иногда в течение 1—2 ч. К этому времени уже может быть и потеряна прямая связь между тяжелым состоянием и приемом лекарственного препарата. В практической деятельности всегда следует помнить, что возникшее внезапное обострение бронхиальной астмы может быть обусловлено приемом лекарственного препарата.

Метаболическая форма астматического состояния формируется по-иному, хотя и здесь лекарственные средства могут сыграть отрицательную роль. Как правило, эта форма астматического состояния формируется исподволь, иногда в течение нескольких дней и, даже недель. Больные могут сохранять в определенном объеме двигательную активность (передвижение по комнате, туалет и т. д.), однако она в высшей степени затруднена и всегда сопровождается резким ухудшением дыхательных функций и общего состояния.

Бронходилататоры дают кратковременный эффект. Мокрота отделяется с большим трудом, вязкая, начинает приобретать слизисто-гнойный характер. С возникновением функциональной блокады (3-адренергических рецепторов и интенсивным использованием симпатомиметиков возникает целый ряд особенностей в клинических проявлениях астматического состояния.

Наиболее полно изучен синдром «рикошета». Больной бронхиальной астмой с нарастающим приступом удушья продолжает прибегать к р-стимуляторам неселективного действия (новодрин, эуспиран, алуцент, астмопент и т. д.). Увеличивается число ингаляционных доз, сокращается интервал их приема. Часто ингалятор, рассчитанный на 200—300 доз, т. е. на 1—2 мес, используется в течение 2—3 дней. Американские авторы образно отметили, что больной к своему ингалятору относится как к dear life (сладкой жизни). Однако столь высокие дозы симпатомиметиков приводят к тому, что каждый последующий приступ удушья интенсивнее предыдущего, в чем и заключается синдром «рикошета». Часто встречаются больные, у которых возникает такая привязанность к карманному ингалятору, что они пользуются им уже машинально даже во время сна. Им обычно трудно бывает ответить на вопрос, сколько раз они использовали ингалятор за истекшие сутки. Если отсутствуют другие причины, поддерживающие функциональную блокаду р-адренергических рецепторов, то настойчивая отмена симпатомиметиков предотвращает нарастающее в своей интенсивности астматическое состояние. Есть больные астмой, плохо переносящие адреналин. Обычно в детском возрасте и после 60 лет наблюдаются выраженные побочные реакции на адреналин: резкое повышение АД, тремор, возбуждение, боли в сердце. Эти побочные проявления хорошо известны, но их интенсивность и возможность развития более серьезных осложнений (адреналиновый инфаркт миокарда, адреналиновый отек легких) заставляют отказаться от адреналина или же прибегать к его назначению у пожилых людей и детей в крайних случаях. а-Адренергические эффекты адреналина могут проявляться в любом возрасте. Иногда усугубление

астмы может быть связано с парадоксальным действием адреналина, что получило название «адреналин-обусловленная бронхиальная астма».

Сальбутамол, тербуталин, беротек и другие симпато-миметики при длительном приеме могут приводить к отеку слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции. Вследствие этого удушье будет нарастать, хотя проявления бронхоспазма отступят на задний план. В литературе этот клинический синдром получил название синдром «закрытого объема» (locked-lung syndrome).

Возникновение астматического состояния не следует сводить только к передозировке симпатомиметиков. Среди наиболее частых причин, вынуждающих усилить бронходилатирующую терапию, являются инфекция дыхательных путей, неблагоприятные метеорологические влияния. Важную роль в возникновении астматического состояния может играть быстрая отмена кортикостероидных препаратов.

В начальной стадии астматического состояния сохраняются гипервентиляция, гипокапния, на ЭКГ появляются признаки перегрузки правого предсердия и правого желудочка. Больные отмечают боли в мышцах плечевого пояса, грудной клетке и в области брюшного пресса. Наиболее тревожным симптомом является отсутствие мокроты. При продолжающейся гипервентиляции, большом выведении влаги через выдыхаемый воздух происходит увеличение вязкости мокроты. Вязкие слепки могут полностью обтурировать просвет бронхов. Возникновение ателектазов особенно характерно для бронхиальной астмы в детском возрасте. Нарушение вентиляционной и перфузионной функций легкого приводит к тому, что нарушается выведение CO_2 (гиперкапния), возрастает гипоксемия.

В стадии «немного легкого» всегда поражает несоответствие между выраженностью дистанционных хрипов и их отсутствием при аускультации легких. Это крайне тяжелые больные, которым трудно сказать несколько слов, каждое движение сопровождается резким ухудшением общего состояния. Грудная клетка эмфизематозно вздута, экскурсия ее почти не заметна, легочный звук с коробочным оттенком, дыхание резко ослаблено и хрипы выслушиваются лишь в верхних отделах. Развитию столь драматической картины предшествуют аускультативные признаки — предвестники. Дыхание начинает приобретать мозаичный характер. В задненижних отделах появляются зоны «немного легкого», которые могут быстро распространяться на латеральные и передние участки и выше до уровня лопаток. Изменения сердечно-сосудистой системы свидетельствует о крайней тяжести гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения. Часто появляется парадоксальный пульс, число сердечных сокращений превышает 120 в минуту. На ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца. Возможны аритмии. АД имеет тенденцию к повышению, часто значительному. Повышение АД может происходить и в связи с терапией симпатомиметиками. Нарастают боли в правом подреберье из-за растяжения фиброзной капсулы печени. Изменяется кислотно-основное состояние. В крови увеличивается PCO_2 , уменьшается $\text{P} < 7,35$, формируется респираторный или смешанного типа ацидоз, в условиях которого изменяется фармакологическая активность некоторых препаратов. Так, в условиях гипоксемии и гиперкапнии проявляются в большей степени кардиотоксические свойства адреналина и адреналиноподобных препаратов.

Стадия гипоксически-гиперкапнической комы. Если разрешение синдрома «немного легкого» не наступает, то появляется гипоксическое возбуждение, иногда активный отказ от внутривенных введений. Развивается быстрое истощение больных, всегда возрастает степень одышки, цианоз резко выражен. Часто перед потерей сознания развиваются эпилептиформные судороги. С потерей сознания тахипноэ переходит в брадипноэ, сохраняется аускультативная картина «немного легкого». Снижается АД, у большинства больных сохраняется парадоксальный пульс.

Организация лечения. В течении астматического состояния на фоне проводимой уже терапии могут возникать проблемы, определяющие дальнейшее ухудшение состояния больных, когда лечение не может обеспечить надлежащего контроля. Это одна из наиболее частых ситуаций. Чем тяжелее

клинические проявления астматического состояния, тем, как правило, выше резистентность к проведенной терапии, поэтому помощь таким больным необходимо оказывать в условиях блока интенсивной терапии или реанимационного отделения.

При проведении искусственной вентиляции легких необходимо активно искать адекватные дозы кортико-стероидов, бронхолитиков, средств регидратационной терапии. Всегда возникают вопросы о седативной и противовоспалительной терапии. К седативным препаратам, если больные не находятся на аппаратном дыхании, отношение должно быть в высшей степени сдержанным. Редким осложнением астматического состояния, но всегда значительно ухудшающим его течение, является пневмоторакс. Иногда он развивается при интубации и в самом начале механической вентиляции легких. Всегда существует опасность развития пневмоторакса при катетеризации подключичной вены. Подкожная эмфизема — также одно из возможных осложнений.

Гемодинамические изменения определяются гиповолемическими, реже гиперводемическими расстройствами. При гиперволемии возрастает опасность отека легких. Описаны случаи отека легких, вызванного адреналином. Мониторного контроля требует сердечная деятельность, необходима профилактика фибрилляции желудочков как одной из возможных причин смерти больного в период астматического состояния.

В период активной гормональной терапии, особенно если больной находится на управляемом дыхании, могут возникнуть трудно диагностируемые осложнения: желудочное кровотечение, стероидный панкреатит.

При организации палат интенсивного наблюдения за больными следует предусмотреть мониторинг за деятельностью сердца и дыхания; возможность проведения анализа газового состава крови и выдыхаемого воздуха, кислотно-основного состояния. В таких блоках должна быть предусмотрена также возможность проведения бронхоскопии, искусственной вентиляции легких. Организация блоков интенсивной терапии для больных с легочной патологией позволяет успешнее решать сложные терапевтические задачи лечения больных с астматическим состоянием.

Анафилактическая форма астматического состояния требует экстренных неотложных мероприятий, как при анафилактическом шоке. Необходимо ввести адреналин (можно внутривенно) особенно при развитии комы, а также антигистаминные препараты. Кортико-стероиды вводят струйно внутривенно, в дальнейшем внутривенно капельно. Желательно постоянно вводить внутривенно противошоковые растворы до купирования астматических проявлений. Трудности возникают при выборе растворов. Такие средства, как декстран, поли-глокин, раствор плазмы, сами по себе могут явиться причиной анафилактической реакции. Предпочтение отдают изотоническому раствору натрия хлорида или другим нейтральным растворам. Доза кортикостероидных препаратов всегда определяется индивидуально. При развитии комы возникает необходимость искусственной вентиляции легких, которая в первые минуты диффузного бронхоспазма представляет трудности.

Желательно обеспечить эффективную элиминацию аллергена, лекарственного препарата, приведших к развитию астматического состояния. При приеме их внутрь необходимо промыть желудок и поставить сифонную клизму; при парентеральном введении — обколоть место введения адреналином; при внутривенном введении — прекратить введение раствора и начать противошоковые мероприятия. Сложнее обстоит дело при ингаляционном способе введения. Дыхательные пути являются шоковым органом и интенсивность бронхоспазма бывает настолько выраженной и бурной, что может привести к быстрой смерти больных. В этом случае очень важна профилактика: при минимальныхстораживающих признаках следует избегать назначения лекарственных средств ингаляционным способом.

В начальной стадии астматического состояния у врача есть возможность проанализировать клиническую картину обострения, критически оценить терапию, проводимую в период обострения.

Программа обследования должна включать определение кислотно-основного состояния, анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографическое исследование. Важно оценить степень повреждающего действия предшествующей бронхолитической терапии. Иногда ухудшение в состоянии больных наступает при отказе от симптоматической регидратационной терапии. На этом этапе эффективным бывает бронхоскопический лаваж, особенно если в клинической картине начинает превалировать не бронхоспазм, а обструкция вязким бронхиальным секретом, отделяемым с большим трудом. Из бронходилатирующих средств предпочтение отдается эуфиллину, который вводят внутривенно капельно. Иногда эффект дает введение трасилола, контрикала, есть попытка применять простагландины. Описывается положительный эффект лечебного наркоза с использованием закиси азота, гелия, фторотана.

Однако следует подчеркнуть, что самым важным мероприятием, определяющим дальнейшее течение астматического состояния, является назначение глюкокор-тикоидных препаратов. В ряде случаев трудности возникают с выбором гормональных препаратов, резис-тентностью к некоторым из них. Имеет значение и способ введения. Целесообразно начинать лечение с внутривенного введения гормональных препаратов, параллельно назначая их внутрь. Всегда вызывает сложность определение дозы и интервала введения гормональных препаратов. Гидрокортизон обычно вводят через 2—3 ч по 250—500 мг, до появления эффективного кашля. При появлении мокроты бронхоспазм может даже несколько усилиться, но важное значение приобретает кашель с возможностью дренирования бронхов. Если гормональные препараты введены в достаточной дозе, то восстанавливается купирующий эффект симпатомиметиков. Пред-низолон назначают внутрь по 15—20 мг, триамцинолон по 12—16 мг, урбазон по 8—12 мг, бетаметазон по 1—1,5 мг каждые 4 ч. Отдельные клиницисты накопили положительный опыт по применению синтетического

АКТГ в период астматического состояния. Его вводят внутривенно медленно в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Желательно назначать муколитические препараты, но, к сожалению, при бронхиальной астме многие из них не могут быть применены из-за опасности усугубления бронхоспазма. Этими свойствами обладают протеолитические ферменты, бромгексин, мукомист. Если отсутствует непереносимость йодистых препаратов, то можно использовать эти препараты с хорошим результатом.

В стадии «немного легкого» абсолютно показаны кортикостероидные препараты внутривенно и в больших дозах (гидрокортизон по 200—250 мг или преднизолон по 90—120 мг каждые 1/2—2 ч). При нарастающих проявлениях дыхательной недостаточности показано внутривенное введение адреналина или других симпатомиметиков (бриканил, алуpent, ипрадол). В этот период астматического состояния больной должен находиться под наблюдением врачей нескольких специальностей, так как в любое время может потребоваться искусственная вентиляция легких. В этой стадии продолжается регидратационная терапия при отсутствии гипер-водемических расстройств и признаков интерстициального отека легких. Противоречивы данные о проведении бронхиального лаважа, опасность проведения которого связана с декомпенсацией вентиляционной функции легких. Резкое выведение CO₂, т. е. переход из гиперкапнического состояния в гипокapнию, сопровождается грубыми нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. Спорными остаются методы лечебного наркоза, которые могут усугубить вязкостные изменения мокроты.

Развитие гипоксически-гиперкапнической комы заставляет проводить реанимационные мероприятия с включением искусственной вентиляции легких. Интубационный наркоз позволяет проводить лаваж, повышая дренажную функцию легких. Продолжается введение кортикостероидных препаратов, периодически вводят симпатомиметики и определяют их эффективность. С восстановлением чувствительности дыхательных путей появляется перспектива скорейшего

выведения больного из тяжелого состояния. Продолжает осуществляться адекватная гемодинамическим сдвигам, состоянию больного регидратационная терапия.

Ведение больных бронхиальной астмой в стадии «немного легкого» и комы представляет большую и трудную задачу. Так, для проведения искусственной вентиляции показаны миорелаксанты, которые в последующем затрудняют эффективную мышечную работу больных.

Анализ причин и закономерностей развития астматического состояния позволяет утверждать, что его течение во многом зависит от поведения врача. Ранняя диагностика, быстрая рациональная терапия обеспечивают надежную профилактику прогрессирования астматического состояния, в поздних стадиях которого эффективность лечения становится сомнительной.

Диагностика

Диагностика бронхиальной астмы, как правило, не представляет больших трудностей, особенно если врач застаёт больного во время приступа удушья. Определенные затруднения возникают в случаях, когда болезнь только начинается или развиваются такие грозные осложнения, как астматическое состояние, пневмоторакс, ателектаз, гипоксическая кома, инфаркт миокарда, шок.

Если болезнь только начинается и приступы удушья протекают вне врачебного наблюдения, при объективном исследовании можно не выявить признаков болезни. Анамнестические указания имеют сбивчивый характер, затрудняя порой раннюю диагностику. В таких случаях помогают общеклинические методы исследования. При анализе крови может быть выявлена эозинофилия. Большим подспорьем служит исследование функции внешнего дыхания, постановка аллергологических тестов и исключение большой группы заболеваний, осложняющихся синдромом бронхиальной астмы. Иногда целесообразно провести фармакологические пробы с обзиданом, ацетил-холином, PGF_{2a}, которые позволяют выявить бронхо-спазм, не проявляющийся клинически. При получении положительных аллергических тестов можно провести провокационные ингаляционные тесты. В ряде случаев они позволяют установить не только диагноз, но и определить специфическую гипосенсибилизирующую терапию. Некоторые клинические проявления также помогают ранней диагностике. Вазомоторный ринит, конъюнктивит, кашель пароксизмального характера, отек Квинке и другие симптомы аллергии способны помочь диагностическому процессу. На этом этапе имеет большое значение установление факторов, провоцирующих возникновение бронхоспазма. Среди наиболее частых причин обнаруживают аллергены бытового, растительного, пылевого, пыльцевого, пищевого характера, эмоциональные влияния, инфекцию, метеорологические факторы, физическую нагрузку. Скрупулезность в выявлении причинных факторов позволяет проводить успешную этиопатогенетическую терапию.

При помощи многочисленных исследований, проведенных у больных, установлено, что в начальной стадии болезни действует одно из звеньев патогенеза. Так, ведущим патогенетическим звеном может быть функциональная блокада β-адренергических рецепторов или изолированный дисбаланс холинергических рецепторов. В дальнейшем, когда рецидивы болезни повторяются, обычно присоединяются уже множественные патогенетические механизмы и определение ведущего из них порой представляет больше академический интерес. Ранняя диагностика бронхиальной астмы исключительно важна, так как терапия особенно эффективна на этом этапе. Определяются четкие перспективы не только купирования обострения болезни, но и проведение противорецидивной терапии.

Трудности диагностики при ургентных осложненных состояниях бронхиальной астмы обусловлены тяжелыми нарушениями дыхательной функции, деятельности сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. В постановке правильного диагноза большое значение имеют анамнестические данные и обстоятельства, предшествующие возникновению обострения бронхиальной астмы. Трудности диагностики связаны с тем, что обострение бронхиальной астмы

маскируется осложнениями. Перед врачом стоит трудная задача, правильное решение которой определяет судьбу больного. Иногда состояние больных бронхиальной астмой так катастрофически ухудшается, что требуются неотложные реанимационные мероприятия. По возможности следует устранить непосредственную причину такого тяжелого, внезапно возникшего обострения бронхиальной астмы. Клинический опыт свидетельствует, что подобного рода обострение бронхиальной астмы часто связано с приемом лекарственных средств (НСПП, антибиотики, сульфаниламидные, ферментные препараты, витамины группы В, вакцины, сыворотки, большая группа аллергенов).

Дифференциальная диагностика

Патологические процессы, возникающие в дыхательных путях (гортань, трахея, крупного диаметра бронхи), заболевания легких могут сопровождаться бронхоспазмом. Ниже приведены болезни дыхательных путей, которые могут осложняться синдромом бронхоспазма.

I. Ретрофарингеальные абсцессы и опухоли

II. Заболевания гортани

1. Ларингеальный спазм:

а) спастический круп; б) стридор; в) сифилис

2. Воспалительные заболевания:

а) острый ларингит; б) хронический ларингит (туберкулезный, сифилитический)

3. Ангионевротический отек

4. Паралич голосовых связок

5. Инородное тело

6. Опухоли (доброкачественные и злокачественные)

III. Заболевания трахеи и бронхов:

1. Внутренние повреждения:

а) острые и хронические бронхиты и круп; б) хронические воспалительные заболевания; в) стеноз (туберкулез, сифилис); г) эмфизема (включая обструктивный тип); д) легочные ателектазы или пневмоторакс; е) опухоли (доброкачественные и злокачественные); ж) бронхолит, инородные тела

2. Внешние повреждения:

а) зоб (ретростернальная локализация), рак щитовидной железы; б) тимома; в) паралич возвратного нерва; г) аневризма аорты, других артерий, сердца; д) туберкулез трахеобронхиальных лимфатических узлов; е) опухоль средостения; ж) врожденная аномалия сосудов верхней части грудной клетки; з) медиастинит; и) инородное тело в пищеводе

IV. Заболевания легких

\\ Заболевания с известной этиологией:

а) пневмония; б) туберкулез; в) коклюш; г) дифтерия; д) вирусная пневмония; е) гистоплазмоз; ж) легочные микозы, особенно актиномикоз, нокардиоз, споро-трихоз; з) инвазия гельминтами

2. Другие заболевания легких: а) бронхиальная астма; б) эозинофильная пневмония (синдром Леффлера); в) диффузная эмфизема; г) буллезная или врожденная лобарная эмфизема; д) пневматоцеле; е) пневмокониоз; ж) легочный фиброз; з) бронхоэктазы; и) опухоли и метастазы; к) кистозное заболевание легких л) бронхостенозы; м) острый интерстициальный легочный фиброз (синдром Хам-мена—Рича); н) системные заболевания соединительной ткани; о) токсоплазмоз; п) муковисцидоз; р) идиопатический легочный гемосидероз; с) синдром Пиквика; т) болезнь Аэрзы; у) альвеолярный протеиноз; ф) легкие «фермера»; х) саркоидоз

. Смешанные причины:

а) сердечная астма; б) врожденные пороки сердца; в) первичная легочная гипертензия; г) инфаркт легкого; д) опухоль плевры; е) диафрагмальные грыжи; ж) синдром гипервентиляции; з) истерия; и) амилоидоз легких; к) карциноидный синдром

Клиническое обследование, проведенное в достаточном объеме, и правильная интерпретация симптомов позволяют обычно быстро диагностировать перечисленные заболевания и определить истинную природу нарушений дыхания, похожих на бронхиальную астму. Однако в практической деятельности встречаются случаи необоснованной диагностики астмы, когда больные длительное время безуспешно лечатся бронходилатирующими средствами, в то время как причиной расстройства дыхательной функции оказывается, например, медленно растущая опухоль трахеи или бронхов. Иногда тяжелое течение бронхиальной астмы обусловлено системным заболеванием (узелковый периартериит, системные васкулиты и т. д.).

В дифференциальной диагностике следует учитывать особенности основных клинических симптомов бронхиальной астмы — удушья, кашля, выделения мокроты, свойственных многим заболеваниям.

Выделение мокроты. При типичном течении бронхиальной астмы мокрота обычно отходит в небольшом количестве в конце приступа удушья: вслед за ее отхождением, как правило, наступает облегчение в дыхании. Мокрота слизистая, стекловидной консистенции, иногда отделяется в виде слепков бронхов. При повышенном содержании эозинофилов в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете мокрота может приобретать желтый цвет, имитируя тем самым бактериальный воспалительный процесс. Для бронхиальной астмы характерна эозинофилия мокроты, в мокроте обнаруживают спирали Куршманна, кристаллы Шарко — Лейдена, эти элементы могут быть найдены и при других заболеваниях. Определение количества и клинический анализ мокроты необходимы для дифференциальной диагностики.

Увеличение количества слизистой мокроты иногда до 500 мл/сут и более в ряде случаев провоцируется назначением современных муколитиков (бисольвон, ацетилцистеин). Стимуляция секреторной функции серозных клеток может наблюдаться при острых вирусных респираторных заболеваниях, объем мокроты, выделяемой за сутки, может достигать 1 л, что сопровождается нарушением дыхания. Атропин и атропиноподобные средства, дезинтоксикационная терапия позволяют рассчитывать на эффект в ближайшие 3—4 ч. Выделение большого количества мокроты характерно для альвеолярной формы рака легкого.

Кровохарканье обычно наводит на мысль о туберкулезе, инфарктной пневмонии, грибковом поражении легких, легочных васкулитах, синдроме Гудпасчера, идиопатическом легочном сидерозе, бронхоэктазах.

Затруднение выделения мокроты обычно связано с увеличением ее вязкости. Вязкая тягучая мокрота, накапливаясь в бронхах, усугубляет нарушения бронхиальной проходимости. С присоединением инфекции она приобретает слизисто-гнойный характер, что позволяет диагностировать бронхит.

При лабораторном исследовании мокроты оценивается воспалительный процесс в бронхолегочном аппарате, состояние местного иммунитета, выраженность экссудации, цитологический состав мокроты.

Кашель при астме имеет пароксизмальный характер. Он предшествует удушью, ослабевает при нарастающей одышке и возобновляется при отделении бронхиального секрета. Выраженность кашля может быть различной.

В зависимости от локализации воспалительного процесса выделяют проксимальные и дистальные бронхиты. Чем выше в дыхательных путях развивается воспалительный процесс, тем, как правило, выраженнее бывает кашель. При бронхиолитах нарастает одышка и кашель не играет доминирующей роли в клинической картине. Анализ особенностей кашля и удушья позволяет ориентироваться в локализации воспалительного процесса. Раздраженное состояние той или иной кашлевой рефлексогенной зоны влияет на выраженность кашля.

Трахеальный кашель часто приобретает битональный характер, его иногда описывают грубым (лающим). Кризисные кашлевые эпизоды могут сопровождаться головной болью, интенсивность которой возрастает и у ряда больных развивается синкопальное состояние. Описана клиническая картина подобных приступов кашля, возникающих у мужчин гиперстенической конституции. Во время приступов кашля лицо становится одутловатым, ярко-красным, появляются капельки пота, головокружение. Кашель непродуктивный, плохо поддается воздействию противокашлевых и симпатомиметических средств. Прервать подобный приступ кашля иногда помогает выдох под повышенным давлением (через сомкнутые губы) или прием атропиноподобных препаратов.

У некоторых больных причиной такого пароксизмального кашля является экспираторный стеноз трахеи. Слабость мембранозной части трахеи развивается у отдельных лиц определенных профессий: стеклодувов, летчиков, шахтеров, музыкантов, водолазов, а также у больных с повторяющимся вирусным воспалением слизистой оболочки трахеи, особенно при хроническом вирусоносительстве риносинцитиального вируса, аденовируса, парагриппа, хронической микоплазменной инфекции дыхательных путей. Экспираторный стеноз мембранозной части трахеи может возникать и при частых обострениях бронхиальной астмы, которые приводят к повышению внутригрудного давления. Длительный прием ингаляционных бронходилатирующих препаратов и, возможно, кортикостероидов может привести к ослаблению мембранозной части трахеи.

Экспираторный стеноз трахеи может развиваться и при опухолевом поражении трахеи. В зависимости от анатомического расположения опухоли меняется клиническая картина кашля. * Мы наблюдали молодую больную, у которой прогрессивно нарастала клиническая картина приступов удушья с пароксизмами кашля. Бронходилатирующие препараты давали сомнительный результат. Больная стала чувствовать приближение приступов удушья, которые стали сопровождаться потерей сознания. Однажды она отметила облегчение в коленно-локтевом положении. У больной оказалась цилиндрома на ножке, исходящая из слизистой оболочки трахеи в области карины и периодически закрывающая просвет главных бронхов. В другом клиническом наблюдении цилиндрома локализовалась под голосовыми связками и приступы удушья с предшествующим грубым кашлем начинались сразу же, как только больной наклонялся. Так, в одном случае положение с наклоном туловища вперед облегчало дыхание, в другом провоцировало возникновение пароксизмальных приступов кашля.

Ларингеальный кашель обычно сопровождается осиплостью голоса. При нарастании спазма развивается клиническая картина стридора. Чаще такие формы наблюдают у женщин с выраженными истерическими реакциями. Клиническая картина отличается от таковой при развитии ангионевротического отека гортани. Иногда возникает вопрос об экстренной трахеостомии у больных с отеком гортани и нарастающей асфиксией.

Инородное тело. Спазм дыхательных путей может наблюдаться вследствие рефлекторного раздражения инородным телом. Выделяют острую фазу, наступающую вслед за попаданием в дыхательные пути инородного тела. Она для диагностики не представляет больших трудностей. Проникновение в нижние отделы трахео-бронхиального дерева и длительное нахождение инородного тела иногда затрудняет интерпретацию кашля у этих больных. При внезапном приступе кашля возможно откашливание инородного тела (кость, пластмасса, фруктовая косточка и т. д.).

Одышка — третий облигатный симптом бронхиальной астмы. Она имеет приступообразный характер и субъективно ощущается больным как удушье, побуждая его искать вынужденное положение с включением в акт дыхания мускулатуры плечевого пояса, грудной клетки, брюшного пресса. Одышка развивается при многих заболеваниях легких, но сочетание ее с пароксизмальным кашлем и последующим отхождением стекловидной мокроты (иногда в виде слепков бронхов) характерно только для бронхиальной астмы. В большинстве случаев для правильной оценки одышки необходимо тщательное рентгенологическое исследование грудной клетки и изучение функции внешнего дыхания. Обнаружение интерстициального фиброза, диссеминированного процесса, инфильтрата, жидкости в плевральной полости и сердечной сорочке облегчает диагностический процесс.

Современные методы исследования функции внешнего дыхания, построенные по принципу компьютерного анализа кривой поток — объем, необременительны для больных с различной степенью выраженности одышки. С помощью анализа этой кривой можно решить принципиальные вопросы генеза одышки: определить тип (рест-риктивный или обструктивный), уровень бронхиальной обструкции (мелкие или крупные отделы дыхательных путей), наличие или отсутствие феномена «воздушной ловушки». Решение этих вопросов имеет диагностическое, прогностическое значение и определяет тактику медикаментозной бронходилатирующей терапии.

При проведении дифференциальной диагностики следует выделить заболевания, сопровождающиеся бронхо-спастическим синдромом и выбрать конкретную диагностическую программу, позволяющую уточнить диагностику. Заболевания глотки и гортани диагностируются с помощью отоларинголога. Это обследование показано и у больных астмой, так как позволяет судить о состоянии верхних дыхательных путей и наличии заболеваний, обычно сопутствующих астме.

Заболевание трахеи. В последние годы значительно расширились диагностические возможности по оценке функционального состояния трахеи. Диагностическая программа включает клиническую оценку кашля, проведение функциональных рентгенологических исследований трахеи и исследование функции внешнего дыхания. Функциональное рентгенологическое исследование трахеи позволяет с большой долей вероятности судить об экспираторном стенозе. Рентгеновские снимки в правом косом положении делаются на высоте вдоха и после форсированного выдоха. При слабости мембранозной части трахеи исчезает просвет трахеи (спадение мембранозной части трахеи). В легких случаях спадается нижняя треть, в более тяжелых — на большей протяженности трахеи. Рентгенологические данные могут быть дополнены трахеоскопией, когда визуально наблюдается пролапс задней стенки трахеи, всегда увеличивающейся при выдохе.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет оценить функциональное состояние трахеи. При формировании экспираторного стеноза появляется феномен «воздушной ловушки». Перечисленные пункты диагностической программы позволяют не только оценить участие трахеи в формировании диспноэ, но и диагностировать экспираторный стеноз трахеи и выявить опухолевое

поражение, если оно имеется. Большая роль отводится экспертной оценке фармакологических проб, подбору бронходилатирующих препаратов при наличии бронхо-спастического синдрома. Эти данные важны и на завершающих этапах реабилитации. Трахеобронхиальная дискинезия наблюдается довольно часто. Эта патология требует правильной оценки и динамического клинического наблюдения. В тяжелых случаях проводится пластическая операция на трахее [Перельман М. И., 1982].

Заболевания щитовидной железы. Определенные трудности возникают при лечении больных с сочетанной патологией щитовидной железы и бронхиальной астмой. Ретростернальный зоб способствует более тяжелому течению астмы. Наличие тиреотоксикоза ограничивает возможности лечения бронхиальной астмы симпатомиметиками. Выраженный астеновегетативный синдром, тахикардия, снижение массы тела у больных бронхиальной астмой служат показанием к исследованию функции щитовидной железы.

Т и м о м а редко сочетается с бронхиальной астмой. Больные склонны к рецидивирующей инфекции дыхательных путей. Мы наблюдали больного, которому по поводу тимомы был проведен курс лучевой терапии. Рецидивирующие гнойные бронхиты и бронхиальная астма с трудом поддавались обычной терапии. Курсовая терапия тимозином оказала благотворное влияние на течение как гнойного бронхита, так и бронхиальной астмы.

При воспалительных заболеваниях легких может возникать бронхоспастический синдром, имитирующий бронхиальную астму. Характерно, что при бактериальных пневмониях в острой стадии при наличии лихорадки нарушения бронхиальной проходимости обычно незначительны, а у больных астмой приступы удушья могут даже исчезать. Это послужило основанием для изучения методов лечения, в основу которых было положено искусственно вызываемое повышение температуры тела. От этих методов лечения отказались из-за выраженных побочных реакций и трудно прогнозируемого эффекта, хотя последние годы в связи с получением очищенных фракций мукополисахаридов интерес к этому виду лечения повысился вновь.

Важно подчеркнуть дифференциально-диагностическое значение прекращения приступов удушья на фоне лихорадки или же, наоборот, возрастающей интенсивности клинических проявлений бронхиальной астмы. В клинической практике все чаще приходится сталкиваться с атипичным течением пневмоний. Аллергические пневмонии, в частности, могут вызываться антибактериальными средствами и протекать с симптомами бронхиальной астмы и повышенной температурой. Особым видом таких пневмоний являются мигрирующие эозинофильные пневмонии, при которых необходима кортикостероидная терапия. Иммунологическое исследование при таких формах легочной патологии позволяет выявить повышенное количество иммунных комплексов. Процесс может прогрессировать и трансформироваться в иммунопатологический системный эозинофильный процесс (синдром Леффлера). Мы наблюдали больного молодого возраста с бронхиальной астмой тяжелого течения, которая сочеталась с двусторонним эозинофильным плевритом, гепатолите-нальным синдромом, эозинофильной инфильтрацией печени. Паразитологическое исследование, проведенное многократно, дало отрицательные результаты. Терапия кортикостероидами была малоэффективной. Высокая концентрация иммунных комплексов побудила к проведению гемосорбции, оказавшей разительный эффект. В последующем констатирована стойкая ремиссия: эозинофильные плевриты не возобновлялись, астма отмечалась в виде коротких редких приступов, уменьшились размеры печени, содержание эозинофилов в крови, достигавшее при обострении 45%, не превышало 6—8%.

Другой причиной дыхательных расстройств, развивающихся на фоне лихорадки, являются вирусные поражения респираторного тракта. Такие возбудители, как аденовирусы, вирусы парагриппа, микоплазма, вызывают острую воспалительную реакцию слизистых оболочек трахеи и бронхов и часто в клинической картине появляются признаки астматического бронхита. Иногда наблюдается развернутая картина удушья. Дыхательная недостаточность у больных с вирусным поражением

дыхательных путей развивается вследствие разных причин, но чаще она обусловлена вирусной пневмонией, тяжело протекающей.

Таким образом, лихорадка, приводящая к уменьшению астматических симптомов, обычно свидетельствует о бактериальном воспалительном процессе. Если же лихорадка сопровождается обострением бронхиальной астмы, более вероятно присоединение аллергических реакций или развитие системного заболевания. Лихорадочные состояния сопутствуют также вирусному повреждению респираторного тракта.

В настоящее время иммунопатологические повреждения легких диагностируют все чаще. Они встречаются как при экзогенном поступлении аллергенов («легкие сельскохозяйственных рабочих, голубеводов, мойщиков сыров» и т. д.), так и при системных эндогенных процессах (узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Хаммена — Рича и т. д.). Большую тревогу вызывают повреждения легких, обусловленные контактом с химическими соединениями на производстве и в быту и приводящие к развитию бронхиальной астмы. В некоторых случаях заболевание развивается как иммунокомплексное поражение легких. Расстройства дыхания при системных заболеваниях с поражением легких и их выраженность варьируют от прогрессирующей одышки до астматических приступов, однако некоторые закономерности можно отметить. Так, при узелковом периартериите бронхиальная астма выступает как начальное проявление системного заболевания. Она трудно поддается негормональному лечению, сочетается с артериальной гипертонией и эозинофилией. Рентгеноморфологические изменения свидетельствуют о преимущественном поражении сосудов.

Своеобразием отличается сочетание бронхиальной астмы и ревматоидного артрита. Хорошо известны легочные васкулиты и поражения плевры, развивающиеся при ревматоидном артрите. Отдельные формы легочных васкулитов протекают как синдром Каплана — в виде нодулярных инфильтратов с образованием асептической полости. Обострение бронхиальной астмы у больных ревматоидным артритом обычно происходит на фоне ремиссии суставного процесса и, наоборот, при обострении артрита уменьшается выраженность бронхиальной астмы.

Описано развитие астматического синдрома при системной красной волчанке, склеродермии, интерстициальном фиброзе легких.

Дыхательная функция нарушается у лиц с синдромом Пиквика. В основе этого нарушения лежит гиповентиляция нижних долей легких с увеличением напряжения CO_2 в крови. Одышка имеет прерывистый характер, периоды гипервентиляции сменяются эпизодами апноэ. Бронхоспастические проявления имеют вторичный характер и не требуют активной бронходилатирующей терапии. Нарушения дыхания усугубляются у тучных больных бронхиальной астмой.

В практической деятельности нередко возникают трудности в дифференциальной диагностике сердечных пороков и бронхиальной астмы. Развернутые диагностические программы позволяют подтвердить сочетанную патологию или отвергнуть бронхиальную астму как нозологическую болезнь.

Лечение

В настоящее время имеется большое число способов, позволяющих облегчить состояние больных астмой, однако в целом проблема лечения остается нерешенной.

Чаще используют медикаментозное лечение больных астмой. Среди противоастматических препаратов наиболее признанными являются бронхоспазмолитики (симпатомиметики и теофиллин), глюкокортикоидные препараты и кромолин-натрий (интал). Реже используются холинолитики, изучается действие антагонистов кальция. Особое место отводится попыткам воздействовать на

иммунные процессы с помощью иммуномодуляторов и иммуно-депрессантов, а также применению гемосорбции. Аллергологи проводят специфическую гипосенсибилизацию. У больных астмой часто применяют противокашлевые и отхаркивающие средства.

Важную роль играют немедикаментозные способы лечения больных: психотерапия, дыхательная гимнастика, климатотерапия, иглорефлексотерапия.

Столь разнообразные методы лечения требуют от врача и больного умения рационально применять их, в связи с этим актуальна тактика лечения астмы.

Симпатомиметики

История изучения. Симпатомиметики наиболее часто применяют у больных бронхиальной астмой. Современные рекомендации основаны на большом клиническом опыте. Условно можно выделить 4 этапа в изучении этих лекарств. Начальный этап в значительной степени характеризовался эмпирическим подходом: анализом удачных результатов назначения адреналина и эфедрина. В 20—30-е годы текущего столетия интенсивность исследований по использованию адреналиноподобных веществ резко возросла и сформировались задачи научного поиска. Необходимо было получить бронхорасширяющее вещество, которое оказывало бы более продолжительное действие, чем адреналин, и кроме того, его можно было бы назначать в виде ингаляций, таблеток, свечей, сиропа. В это время было установлено, что адреналин эффективен только при парентеральном введении.

Второй этап связан с созданием и изучением препаратов изопропилнорадреналина. До конца 60-х годов эта группа симпатомиметиков (неселективные р-стимуляторы) занимала главенствующее место в терапии больных бронхиальной астмой. В СССР наибольшее распространение получили новодрин, эуспиран, алудрин, изупрел. Близки к этой группе симпатомиметиков также алупент, астмопент, синтезированные в середине 60-х годов. Особенности действия этих препаратов лучше всего объяснялись с помощью теории R. P. Ahlquist (1948) и A. M. Lands (1968) о существовании α - и β -адренергических рецепторов. Третий этап характеризовался широким применением симпатомиметиков, причем увеличение летальности от астмы в некоторых странах было поставлено в связь с неконтролируемым использованием этих препаратов. Благодаря интенсивной работе были созданы новые, более эффективные, с минимальным побочным действием бронхорасширяющие средства: сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил), беротек (фенотерол).

Настоящий период можно охарактеризовать стремлением рационально организовать и индивидуализировать терапию бронхорасширяющими средствами. Продолжаются клинические и экспериментальные исследования особенностей действия симпатомиметиков. Создаются комплексные препараты, состоящие из симпатомиметиков, холинолитиков и производных ксантинового ряда.

Механизм действия. Расслабление гладкой мускулатуры бронхов под влиянием симпатомиметиков происходит вследствие действия их на активность цАМФ. Согласно теории A. Szentivanyi (1968), у больных бронхиальной астмой блокируется эффект катехоламинов на цАМФ. Функциональная блокада β -адренергических рецепторов обуславливается рядом метаболических процессов. Такие медиаторы аллергического бронхоспазма, как гистамин, серотонин, МРС-А и другие, препятствуют действию катехоламинов на мембранозную аденилциклазу, которая и стимулирует выработку цАМФ. Низкий уровень цАМФ и снижение активности аденилциклазы могут иметь и адаптационно-приспособительный характер, направленный, в частности, на снижение кардиотоксического действия катехоламинов. Во время обострения у больных астмой возникает гиперкатехоламинемия, степень которой столь высока, что она могла бы повреждать жизненно важные функции мозга, сердца, печени. Могут быть нарушены обмен самих катехоламинов и их связь с циклическими нуклеотидами, процессами липолиза, гликогенолиза и, как недавно было установлено, метаболической активностью систем простагландинов и кининов.

Назначение симпатомиметиков предусматривает бронходилатацию, которая происходит в результате повышения функциональной активности β -адренергических рецепторов. Однако в организме больного может произойти не только выравнивание нарушенных физиологических функций, но и появление нежелательных изменений вплоть до повреждающего действия. Перед врачом всегда стоит сложная задача при назначении симпатомиметиков. Терапия должна быть патогенетически обоснованной и индивидуально подобрана в дозах и ритмах приема. В ряде случаев больным бронхиальной астмой симпатомиметики показаны в меньшей степени, чем другие бронхоспазмолитики, например холинолитики или производные ксантинового ряда.

Бронходилатирующие средства можно комбинировать, и это определяется индивидуальными особенностями больного.

Основные требования, предъявляемые к современным симпатомиметическим средствам, — их высокая эффективность и селективность. Побочное действие на сердечнососудистую систему у таких препаратов сводится до минимума. Другим желательным условием является длительность бронходилатирующего эффекта. Эти требования осуществимы в тех случаях, когда симпатомиметические препараты резистентны к действию катехол-о-метил-трансферазы (КОМТ). Легочная ткань обладает высокой степенью активности КОМТ. Кинетика обмена адреналина высока. Свыше 90% адреналина после его введения уже через 10 мин под действием КОМТ метилируется и превращается в метанефрин — дериват адреналина с эффектом β -блокатора. Аналогично метаболизируется изопрופןнорадреналин (изопреналин). В процессе метилирования накапливается продукт 3-метоксиизопреналин, дающий эффект блокатора β -рецепторов. Обнаружено, что с возрастанием тяжести клинических проявлений астмы повышается активность КОМТ, увеличивается концентрация метаболитов катехоламинов с эффектом β -блокаторов. Современные симпатомиметики — тербуталин, сальбутамол, беротек — отвечают этим требованиям. Они резистентны к действию КОМТ. Метаболическая инертность обеспечивает пролонгированный эффект в снижении тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Классификация симпатомиметиков. Применяемые в настоящее время симпатомиметики можно разделить на 4 группы в зависимости от действия их на адренергические рецепторы. Различные эффекты симпатомиметиков представлены в табл. 5.

Таблица 5 Симпатомиметические эффекты

Рецепторы

Локализация

Эффект α -Рецепторы

Бронхи

Слабая констрикция

Бронхиальные сосуды

Констрикция

Сердечная мышца

Возбуждение

β_1 -Рецепторы

Сердечная мышца

Возбуждение

Жировая ткань

Липолиз

(-Рецепторы

Бронхи

Дилатация

Бронхиальные сосуды

Дилатация

Скелетная мускулатура

Тремор

Печень и мышцы

Гликогенолиз

Первая группа представлена адреналином и эфедрином — универсальными стимуляторами адренергической системы. При назначении этих средств наблюдается не только бронходилатирующий эффект, но и повышение АД, дрожь, бледность кожных покровов, сердцебиение, боль в сердце и т. д.

Бронходилатирующий эффект обусловлен не только превращением спазма гладкой мускулатуры бронхов, но и уменьшением гиперсекреции и отека слизистой оболочки. В этом их существенное преимущество. У ряда больных адреналин и эфедрин могут вызывать чрезмерное раздражение α -рецепторов. После введения этих препаратов резко повышается АД, появляется возбуждение, усугубляется картина удушья. Доминирование α -адренергического действия адреналина и эфедрина может быть исходной реакцией у людей или приобретается в процессе болезни. Особенно часто это наблюдается у детей и у больных старше 60 лет. В литературе подобного характера астму иногда называют «адреналино-обусловленной». В крайних своих проявлениях наблюдается клиническая картина отека легких, последовавшего после повторного введения адреналина.

Вторая группа симпатомиметиков представлена стимуляторами α -адренергических рецепторов. К ним относят норадреналин, мезатон, фенилэфрин, симпатол. Повышение функциональной активности α -адренергических рецепторов сопровождается развитием легкого бронхоспазма. При бронхиальной астме обнаружено увеличение количества α -рецепторов в трахеобронхиальном дереве. В последнее время появились работы, указывающие на неоднородность α -рецепторов, которые подобно β -рецепторам можно разделить на 2 группы.

У больных астмой изучалось действие блокаторов функциональной активности α -рецепторов (фентоламин) и стимуляторов α -рецепторов (фенилэфрин). Блокаторы α -рецепторов положительно действуют при передозировке β -стимуляторов. Фенилэфрин в небольших дозах уменьшает отек слизистой оболочки бронхиального дерева, предотвращает снижение P_{O_2} , что отмечается при использовании β -стимуляторов.

ч/ , В широкой клинической практике применение при бронхиальной астме как блокаторов, так и стимуляторов α -адренергических рецепторов пока не распространено. Тем не менее ряд теоретических предпосылок побуждает к более широкому клиническому их использованию.

Третья группа симпатомиметиков — неселективные β -стимуляторы, в основном они являются производными изопропилнорадреналина. Для них характерен высокий эффект бронходилатации, получаемой при ингаляционном способе введения. Действие этой группы средств начинается быстро и продолжается в среднем 3—4 ч. Эффекты β -стимуляции проявляются в учащении сердцебиения, возникновении боли в сердце. Неравномерность вентилиционно-перфузионных взаимоотношений может усугубляться приемом β -стимуляторов: увеличивается количество крови, проходящее через плохо вентилируемые участки легких, возрастает объем альвеолярного шунтирования, что приводит к увеличению гипоксии.

С применением этих препаратов связывают также увеличение смертельных исходов от бронхиальной астмы. Обладая выраженным кардиотоническим эффектом, они в больших дозах могут оказывать токсическое действие на миокард. Повреждающее действие катехоламинов на миокард возрастает в условиях гипоксии и гиперкапнии. В клинических и экспериментальных работах было показано, что симпатомиметики этого ряда способны вызывать фибрилляцию желудочков. При анализе причин смерти ряда больных бронхиальной астмой, у которых не было обнаружено на вскрытии характерных морфологических признаков (эмфизематозное вздутие легких, закупорка просвета бронхов большим количеством слизистых пробок), можно предполагать этиологическую роль передозировки симпатомиметиков.

Эта группа препаратов вызывает также серьезное побочное действие, получившее название синдрома «рикошета». Его возникновение также связывают с употреблением чрезвычайно высоких доз препарата. Клиническим проявлением синдрома «рикошета» является нарастающее по своей интенсивности удушье. Каждый последующий приступ становится все более тяжелым, больного охватывает беспокойство, он возбужден, испытывает дрожь в конечностях, многократно прибегает к ингаляции аэрозоля симпатомиметика. Интервалы между этими приступами удушья катастрофически сокращаются, а интенсивность использования карманного ингалятора безудержно возрастает. Синдром «рикошета» — одно из наиболее тяжелых осложнений в течении бронхиальной астмы, влекущее за собой, если не будет предпринята своевременная коррекция лечения, развитие тяжелого астматического состояния. С появлением селективных β_2 -стимуляторов значительно сократилось число употребляемых неселективных β -стимуляторов. Однако и в настоящее время есть больные, которые предпочитают их другим дозированным симпатомиметикам.

Четвертая группа — селективные β_2 -стимуляторы являются большим достижением современной фармакологии бронхоспазма. Они хорошо переносятся при ингаляционном способе назначения, их бронходилатирующий эффект продолжается более 4 ч и кардиотоксическое действие сведено до минимального. Тербуталин дает выраженный бронхорасширяющий эффект при использовании в виде таблеток, при подкожном и внутривенном введении. Однако следует подчеркнуть, что наиболее эффективным способом введения остается ингаляционный. Селективные β_2 -стимуляторы целесообразно использовать в виде таблеток в тех случаях, когда больные плохо переносят ингаляции.

1* 99

Отдельные лица жалуются на появление дрожи, усиление потливости, сердцебиение при использовании берр-тека, вентолина, тербуталина. При применении симпатомиметиков может развиваться симптомокомплекс (locked-lung syndrome), при котором усиливается бронхиальная обструкция, обусловленная не бронхоспазмом, а преимущественно нарушением дренажной функции. Отеку и гиперсекреции способствует расширение сосудов подслизистого слоя бронхов в результате

Р2-стимуляции. В клинической картине у этих больных начинают доминировать симптомы, связанные с нарушением откашливания вязкого бронхиального секрета, и нарастающая одышка.

Назначение и сочетание -симптоми-м е т и к о в. Различные группы симпатомиметиков, оказывая выраженное бронходилатирующее действие, способны давать побочные эффекты. Адреналин как естественный метаболит сохраняет свои преимущества перед синтезированными и усовершенствованными симптоми-метиками.1 Пожалуй, наиболее оправданным и патогенетически обоснованным является использование (-стимуляторов (тербуталин, сальбутамол или беротек) в сочетании с небольшими дозами эфедрина (5—10 мг однократно в день). Подобное сочетание позволяет достигать высокого бронходилатирующего эффекта с минимальным кардио-токсическим действием и эффективной профилактикой развития locked-lung syndrome. Дискутабельным остается применение агонистов и антагонистов α -адренергических рецепторов как самостоятельных средств, так и в сочетании с р-стимуляторами.

Настоящее время характеризуется интенсивным поиском комбинированного назначения различных групп бронходилатирующих средств. В этом плане вновь повышается интерес к холинолитикам. Атропи неподобные средства, являясь слабыми бронходилататорами, потенцируют действие симпатомиметиков,. При этом не только пролонгируется эффект бронходилатации, но и изменяется уровень действия. Большинство симпатомиметиков снимают спазм крупных и средних бронхов. Диаметр мелких бронхов, как правило, мало изменяется под действием р-стиму-ляторов. Комплексное назначение холинолитиков и Р-СТИ-муляторов позволяет преодолеть эту резистентность. Появились аэрозольные препараты, в состав которых входит комплекс холинолитиков и адренергических средств: отечественный препарат эфатин (эфедрин и атропин), зарубежный беродуал (атровент и беротек). Дозы того и другого бронходилататора уменьшены, так как обеспечивается потенцирующий эффект. Важным условием в достижении хорошего результата является также предварительное назначение холинолитиков, вслед за которым уже применяют р-стимуляторы. В этих случаях происходит постоянное улучшение функциональных показателей.

Комбинации симпатомиметиков с ксантиновыми производными всегда считались перспективными. В последние годы появился комплексный препарат бетафенилэтил-аминоалкилксантин, который сочетает в себе свойства р2-стимулятора и ксантиновых производных.' Клинические испытания не выявили его преимущества перед существующими комбинациями бронхоспазмолитиков.

Ксантиновые производные имеют иную метаболическую направленность, чем симпатомиметики, поэтому эти группы средств дополняют эффект друг друга. Наиболее выраженный бронходилатирующий эффект дает назначение ингаляции р-стимулятора и внутривенного введения эуфиллина. Однако при назначении этих средств может потенцироваться и кардиотоксическое действие. Ниже приводится характеристика наиболее часто употребляемых симпатомиметиков.

Адреналин в настоящее время имеет ограниченное применение. К его назначению часто прибегают в тех случаях, когда предшествующая терапия бронхоспазмолитиками, включая другие симпатомиметики, заметного эффекта не дала. Адреналин наиболее действенен при подкожном введении. Лишь в крайне тяжелых случаях его вводят внутривенно. Препарат нестойкий, быстро разрушается при контакте с другими лекарственными веществами. Снижает всасываемость других лекарственных средств благодаря сосудосуживающему эффекту. Были изучены различные способы введения адреналина. Ранее рекомендовались повторные небольшие дозы адреналина. Иглу оставляли в подкожной клетчатке и каждые 30—50 мин вводили 0,1—0,2 мл адреналина. Старые клиницисты описывали больных, которым делалось несколько десятков инъекций адреналина в сутки. Б. Б. Коган (1959) и П. К. Булатов (1964) рекомендовали вводить 0,5— 1 мл адреналина под кожу. Подобное введение приводило к быстрому купированию приступа удушья, хотя переносимость была гораздо хуже из-за побочного действия. Многочисленные рекомендации по применению масляных, ингаляционных растворов адреналина сейчас уже имеют чисто историческое значение. Не применяют теперь и комбинированный препарат с питуитрином (астмолизин).

В настоящее время используют 0,1 % раствор гидрохлорида адреналина в дозе 0,2—0,3 мл под кожу. Часто его сочетают с эфедрин. Применение такой комбинации двух симпатомиметических средств рассчитано на более быстрое, но короткое действие адреналина и на более позднее, но продолжительное действие эфедрина.

Эфедрин продолжают применять при лечении больных бронхиальной астмой. Он входит в состав комбинированных противоастматических препаратов: теофедрин-на, антастман. Эфедрин оказывает выраженное возбуждающее влияние на центральную нервную систему, нарушая сон. В связи с этим не следует назначать препараты эфедрина в вечернее и ночное время. Доза эфедрина варьирует от 5 до 50 мг на один прием. Назначают его внутрь, парентерально, ингаляционно. Наиболее целесообразно назначать его в утренние часы в небольших дозах (5—15 мг на прием) и сочетать с ингаляциями β_2 -стимуляторов.

Препараты изопрропилнорадреналина (изопреналина) — новодрин, эуспиран, изадрин, изупрел, алудрин и близкие к ним препараты орципреналина — алулент, астмопент назначают обычно в ингаляциях, редко в таблетках для сублингвального приема. Несмотря на перечисленные выше недостатки, некоторые больные астмой по-прежнему предпочитают эти препараты другим.

Селективные β_2 -с стимуляторы. Тербуталин, беротек и сальбутамол сейчас играют ведущую роль как бронходилатирующие средства с минимальными побочными реакциями. Применяют препараты в виде дозированного аэрозоля. Обычно бывает достаточно 2—3 ингаляций в день, увеличение их числа более 4—6 в сутки является тревожным признаком начинающегося обострения бронхиальной астмы. При астме физического усилия β_2 -стимуляторы остаются наиболее эффективными средствами в ее профилактике.

Появление мышечной дрожи при первом назначении симпатомиметиков (особенно фенотерола) не должно быть причиной отмены препарата. В последующие дни часто происходит адаптация и эта реакция исчезает. Раздражающее действие пропеллента часто заставляет сменить препарат.

Ксантиновые производные

Ксантиновые производные — кофеин, теобромин и тео-филлин применяются уже несколько десятилетий.

Они обладают широким спектром действия, оказывая влияние на центральную нервную систему, периферическое кровообращение, повышают секрецию желудочного сока, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают - диурез. Однако в их действии имеются существенные различия. Так, релаксация гладкой мускулатуры бронхов наступает быстрее и глубже под действием теофиллина. Ксантины являются ингибиторами фосфодиэстеразы — фермента, который переводит цАМФ в его неактивную форму. Ингибирование фосфодиэстеразы с помощью теофиллина приводит к увеличению концентрации цАМФ, что в свою очередь стимулирует эффект липолиза и гликогенолиза. Так теофиллин оказывает влияние на функциональную активность и β -адренергических рецепторов.

Тщательно исследовалось влияние ксантинов на функцию миокарда и желудочно-кишечного тракта. Они оказывают независимое от иннервации возбуждающее действие на миокард, усиливая сердечные сокращения, увеличивая ударный объем. При повышенных дозах появляются экстрасистолы и суправентрикулярная тахикардия.

Эти эффекты у больных бронхиальной астмой могут вести к тяжелым осложнениям. В литературе описаны смертельные исходы, которые связывают с передозировкой аминофиллина. Обычная терапевтическая концентрация в крови, при которой наступает выраженный эффект бронходилатации, составляет 5 мг/мл, токсические проявления наступают при уровне 20 мг/мл, т. е. в

4 раза превышающей терапевтическую. Необходимо отметить, что элиминация эуфиллина, введенного внутривенно, в среднем осуществляется в течение 8 ч, это время может уменьшаться до 3 и увеличиваться до 24—48 ч. Выведение эуфиллина из организма особенно затруднено у больных с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, при патологии печени и почек. Некоторые препараты уменьшают клиренс эуфиллина, что создает условия для передозировки теофиллина.

Суммируя нежелательные эффекты теофиллина, следует выделить симптомы поражения центральной нервной системы — бессонница, общее беспокойство, головная боль, тремор, мышечные подергивания, обморочные состояния; желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, боли в животе, понос; сердечно-сосудистой системы — тахикардия, аритмия, гипотония.

Теофиллин плохо растворяется, для повышения растворимости применяется этилендиамин. Химические комплексы теофиллина с этилендиамином известны как эуфиллин, аминофиллин, диафиллин. Некоторые реакции непереносимости обусловлены этилендиамином. } Препараты теофиллина и эуфиллина существуют в /различных формах: порошки, таблетки, свечи, растворы / для внутривенного (2,4 %) и внутримышечного (24 %) введения. Для купирования приступов астмы с успехом используется 2,4 % раствор эуфиллина по 10 мл внутривенно. В случаях отсутствия эффекта не следует увеличивать дозу препарата, так как это приводит к появлению токсических реакций. При внутривенном введении эуфиллина следует учитывать, что больной мог ранее принять порошки и свечи, которые уже создают исходный повышенный уровень препарата в крови, способствуя более быстрому проявлению токсических свойств.

Для поддерживающего лечения широко используют микстуры, порошки и свечи, содержащие теофиллин.

О»уфиллин входит в состав комбинированных таблеток Теофедрин» и «Антастман». Некоторые больные предпочитают теофиллин или эуфиллин в свечах.

Холинолитические средства

Атропин и атропиноподобные средства имеют многовековую историю применения для лечения больных астмой. Экстракт *Atropa belladonna* входил в состав курительных смесей, что было отмечено в Индии английскими военными врачами. Рекомендовалось курить трубку до тех пор, пока «грудь, горло и голова не становились чистыми и не прекращался кашель». До наших дней дошли рекомендации отдельных прописей и некоторые больные прибегают к лечебным сигаретам. Астматин включал листья красавки, дурмана, белены в смеси с калийной селитрой. Однако холинолитические средства широкого применения не получили. Сухость слизистых оболочек, тахикардия, психоэмоциональное возбуждение, нарушение аккомодации сдерживали их назначение больным. С введением в клиническую практику симпатомиметических средств они явно отошли на задний план. По своей эффективности они явно уступали и ксантиновой группе бронходилататоров. Было также отмечено, что при предварительном введении адреналина, эфедрина положительных сдвигов в функции дыхания сульфат атропина уже не вызывал [Булатов П. К., 1964]. Однако уже тогда отмечалось, что атропин способен потенцировать эффект адре-налиноподобных веществ.

Интерес к холинолитическим препаратам возродился в конце 60-х годов. Этому в значительной степени способствовали те неудачи, которые были связаны с бесконтрольным приемом дозированных аэрозолей симпатомиметиков, а также экспериментальные исследования, подтвердившие большую роль парасимпатического отдела нервной системы в возникновении бронхоспазма.

В результате был создан ипратропия бромид — дериват атропина, известный в СССР как атровент. Препарат хорошо переносится, его бронходилатирующее действие начинается медленно и идет с

возрастающей активностью, продолжаясь более 4—6 ч. Многочисленными исследованиями было показано,* "ЧТБ атровент потенцирует действие симпатомиметиков. Специально исследовался вопрос о том, в какой последовательности следует применять эти две группы бронходилататоров. Установлено, что атропиноподобные вещества должны предшествовать сим-патомиметикам.

Атравент оказался достаточно эффективным средством при холодовом вазомоторном рините, астме физического усилия. Его положительное влияние установлено при выраженной функциональной трахеобронхиальной дискинезии. В сочетании с симпатомиметиками он улучшает бронхиальную проходимость на уровне мелких бронхов. При клиническом исследовании различных групп бронходилататоров выявляются лица, у которых атровент дает столь разительный эффект, что отпадает необходимость назначения других бронходилатирующих средств. В современной трактовке бронходилатирующей терапии очевидно, что антихолинергические вещества могут использоваться самостоятельно или в качестве препаратов, потенцирующих действие симпатомиметиков. Вероятно перспективно широкое применение отечественного препарата эфатина, активным началом которого являются эфедрин и атропин. Беродуал (ФРГ) — комбинация атровента и беротека, составляющая 1/3 обычной дозы, но эффект потенцирования обеспечивает высокую степень бронходилатации.

Глюкокортикоиды

В конце 40-х годов впервые при лечении больных бронхиальной астмой были применены АКТГ и кортизон. За 30-летний срок отмечались периоды как большого увеличения, так и осторожного отношения к назначению этих препаратов при астме. В крайней форме это стало проявляться в виде стероидофобии и резкого негативного отношения больных к необходимости приема стероидов. С применением стероидных гормонов связывали возникновение тяжелых по течению форм бронхиальной астмы, развитие надпочечниковой недостаточности, малую эффективность других лекарственных средств, внезапную смерть. Дискуссия, которая велась врачами вокруг этих вопросов, и породила столь негативное отношение к лечению стероидными гормонами. Многочисленные исследования результатов лечения позволили объективировать роль глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой.

Вопрос о возникновении тяжелых клинических форм бронхиальной астмы начал обсуждаться в 30—40-х годах [Herxheimer H., 1944]. В последующем с помощью кортикоидов удалось спасти жизнь многим больным именно в случаях тяжелого течения бронхиальной астмы. Опасность надпочечниковой недостаточности оказалась сильно преувеличенной, а некоторые признаки ее у больных астмой отмечались без всякой предшествующей терапии стероидами [Сидоренко Е. Н., 1974]. Внезапная смерть была обусловлена передозировкой бронходилатирующих препаратов и в первую очередь симпатомиметиков. Таким образом, более глубокий анализ результатов лечения не позволяет утверждать, что применение глюкокортикоидов порождает зло. Несомненно и то, что использование гормональных препаратов, этих ценнейших противоастматических средств, порождает новые проблемы, которые связаны с нежелательными побочными эффектами. Накопленный опыт по применению глюкокортикоидов включает особенности схем, доз и вида гормональных препаратов при различных заболеваниях. Конечно, многое из того, что накоплено по лечению системных заболеваний, приемлемо и при бронхиальной астме, однако такие приемы, как использование кортикоидных препаратов в виде ингаляций, схемы лечения астматического состояния и поддерживающей терапии адаптированы к бронхиальной астме. Своеобразие касается и развития побочных осложнений от приема кортикоидов, особенностей в клинической картине обострения бронхиальной астмы в период синдрома отмены гормональных препаратов. При бронхиальной астме применяют практически все известные кортикоиды.

Естественным глюкокортикоидным гормоном является кортизол. Концентрация его в крови колеблется от 0,04 до 0,2 мкг/мл. Наиболее низкий уровень наблюдается ночью, что совпадает с развитием ночных приступов удушья. Свыше 95 % кортизола находится в неактивном состоянии, так как он связан с белками. Альбумин и α_2 -глобулин (транскортин) являются белками транспорта

стероидов. Процесс связывания и транспорта имеет большое значение, не только создавая депо гормона, которое может потребоваться в ситуации напряжения, но и обеспечивая доставку к различным органам. Возможно, в основе стероидозависимой формы бронхиальной астмы лежит усиление процесса связывания стероидов транскортином.

Механизм действия глюкокортикоидных препаратов продолжает исследоваться. Некоторые эффекты, влияние на обмен других биологически активных веществ все еще остаются не понятными. Выделяют 6 наиболее важных механизмов противоастматического действия кортикостероидов.

1. Неспецифическое противовоспалительное действие, которое сводится к уменьшению количества комплексов антиген — антитело. Прямые доказательства отсутствуют. Более того, при продолжительном приеме снижается бактерицидная активность клеток, что может приводить к незавершенному фагоцитозу, а в последующем и к возобновлению инфекции.

2. Угнетение продукции антител. В экспериментальных работах было показано, что назначение кортизола перед введением разрешающей дозы антигена предотвращало развитие анафилактической реакции. Эти данные были получены и при пассивной анафилаксии.

3. Уменьшение образования свободного гистамина, угнетение процесса высвобождения его из тучных клеток под влиянием кортизола.

4. Кортизол оказывает большое влияние на метаболическую функцию легких, принимает участие в формировании легочной артериальной гипертензии. В последнее время показано, что легкие играют важную роль в стероидогенезе.

5. Глюкокортикоиды потенцируют действие симпатомиметиков. Согласно теории А. Szentivanyi (1968), при бронхиальной астме формируется функциональная блокада р-адренергических рецепторов. Симпатомиметики перестают оказывать бронходилатирующее действие. Этот процесс связан с блокированием биологического действия симпатомиметиков на мембранозную аденилциклазу. Стероиды обладают способностью повышать порог чувствительности аденилциклазы к симпатомиметикам.

6. Прямое расслабляющее действие кортикостероидов обнаружено на мышце трахеи морской свинки. Спазм вызывался реакцией аллерген — антитело. При назначении кортикостероидов в период приступов удушья возможны некоторые клинические проявления, связанные с прямым расслабляющим влиянием на гладкую мускулатуру бронхов.

Однако влияние глюкокортикоидов на обменные процессы у человека выходит за рамки аллергических реакций и патологии органов дыхания. Важна их роль в обмене электролитов, углеводов, жиров, они оказывают влияние на белковый обмен, физиологическую активность практически всех систем организма. Вследствие этого терапия кортикостероидами может сопровождаться развитием разнообразных побочных реакций. Перед врачом всегда возникают задачи прогнозирования эффекта гормональной терапии, ее переносимости и возможности побочных реакций.

Осложнения глюкокортикоидной терапии. На возникновение осложнений оказывают влияние доза и вид гормонального препарата, а также продолжительность лечения. Важно знать и уметь систематизировать побочные реакции, рано их диагностировать с тем, чтобы предупредить развитие серьезных осложнений. Среди побочных реакций описаны существенное увеличение и уменьшение массы тела. Характерно также изменение аппетита. Он может возрастать до степени булимии и, напротив, может развиваться анорексия, иногда тошнота, рвота. Возможны боли в животе, которые часто являются предвестниками язв желудка и кишечника. Боли в костях могут быть симптомом стероидного остеопороза, осложняющегося переломом позвонков, ребер. Незначительные изменения

психоэмоциональной сферы могут прогрессировать и достигать различной выраженности. Возможно развитие депрессивных и психотических эпизодов. Кожа может становиться сухой, легко ранимой, часто появляются экхимозы. При длительном приеме глюкокортикоидов развивается миопатия, уменьшается масса мышц.

Описаны стероидная катаракта, глаукома, панкреатит, судорожный синдром, гипертония и гипотония.

Каждое побочное явление имеет свои особенности, они не все одинаковы по прогностической значимости. Такая побочная реакция, как появление лунообразного лица или развитие стероидного панкреатита, естественно, не могут расцениваться одинаково. В практическом плане важно выделить признаки грозных осложнений и те, которые должны быть отмечены при диспансерном наблюдении за больным без существенной терапевтической коррекции. Среди таких «негрозных» признаков обычно выделяют лунообразное лицо, увеличение массы тела не более чем на 6 кг в течение полугода, преходящие неглубокие психоэмоциональные расстройства, транзиторное повышение АД, небольшие экхимозы, умеренной выраженности сахарный диабет.

Среди опасных осложнений отмечают переломы костей, уменьшение роста, язвы в желудочно-кишечном тракте, глаукому, панкреатит. Некоторые осложнения следует рассматривать самостоятельно.

Синдром Иценко — Кушинга — одно из наиболее частых осложнений в период терапии стероидами. Ранним его признаком является лунообразное лицо, увеличение массы тела. Развернутая клиническая картина включает экхимозы, стрии, диабет, остеопороз, гипертонию эндокринного генеза. Обычно столь выраженные формы синдрома встречаются при длительной терапии большими дозами глюкокортикоидов. При лечении астмы, когда, как правило, используются малые дозы препаратов, наблюдаются лишь ранние, начальные признаки побочного действия стероидов.

Стероидный диабет встречается, по разным данным, у 1—23 % больных. Относительно часто стероидный диабет развивается при назначении дексаметазона и реже урбазона (6-метилпреднизолон) и 16-метилпреднизолон. Симптомы стероидного диабета смягчаются при уменьшении доз гормональных препаратов и вновь обостряются при их повышении.

Артериальная гипертония. У больных астмой относительно часто наблюдается артериальная гипертония. Ее регрессия часто наступает при нормализации дыхательных функций. В возникновении синдрома гипертонии имеет большое значение нарушение функции легких в регуляции прессорных и депрессорных факторов. Интенсивная терапия симпатомиметиками (особенно неселективного действия; способствует повышению АД. В таких случаях назначение кортикостероидов, улучшая функциональное состояние легких, приводит к нормализации АД. Это следует учитывать, и гипертония не может считаться противопоказанием к назначению кортикостероидов. У больных узелковым периартериитом и астмой назначение кортикостероидов является патогенетической необходимостью. Создается впечатление, что проблема артериальной гипертонии в связи с назначением кортикостероидов у больных бронхиальной астмой является преувеличенной. Она развивается при длительном назначении кортикостероидов и, как правило, при развернутых проявлениях синдрома Иценко — Кушинга. Возникновение выраженной артериальной гипертонии на ранних этапах лечения кортикостероидами должно рассматриваться как серьезное осложнение.

Язва желудка и кишечника. Характерны большие язвы желудка, которые, как правило, протекают без болей и часто дают осложнения в виде кровотечений. Нередко наблюдается сочетание бронхиальной астмы с язвенной болезнью. При тяжелом течении бронхиальной астмы приходится решать вопрос о назначении кортикостероидов. Парентеральное введение в целях интенсивной терапии часто бывает достаточным для прекращения приступов астмы. Назначение внутрь кортикостероидов этим

больным противопоказано. При необходимости можно использовать гормональные препараты в виде ингаляций. Местное воздействие кортикостероидов на слизистую оболочку желудка играет важную роль в возникновении этого осложнения.

Инфекция. Возникновение бактериальных, грибковых, вирусных воспалительных процессов может быть осложнением длительно проводимой терапии кортикостероидами. Однократное введение препаратов и непродолжительные курсы лечения обычно не провоцируют тяжелые воспалительные процессы. Иногда назначение гормональной терапии выявляет вялотекущий воспалительный процесс: пиелонефрит, отит, гайморит, бронхоэктазию.

При продолжительном лечении кортикостероидами возникающие бактериальные воспалительные процессы часто протекают с деструкцией. Так, острые пневмонии могут осложняться абсцессом легких и всегда сопровождаются ухудшением течения бронхиальной астмы, несмотря на лихорадку. С опорожнением полости образуются большие воздушные кисты. Известны случаи возникновения сепсиса.

Серьезную проблему представляют грибковые поражения кожи и слизистых оболочек. Слизистые оболочки полости рта и дыхательных путей особенно часто поражаются при ингаляции триамцинолона, дексаметазона и беклометазона. Грибковые поражения встречаются у 15—20 % больных, длительно принимающих кортикостероиды в виде ингаляций. Поражение дыхательных путей ниже голосовых связок встречается гораздо реже. Профилактика этих осложнений может быть обеспечена тщательным туалетом полости рта и соблюдением обычных гигиенических мер предосторожности.

При длительном приеме кортикостероидов может снижаться продукция интерферона и возникать рецидивирующее герпетическое поражение; особенно опасно поражение глаз. Воспалительные процессы возникают из-за иммуносупрессивных свойств кортикостероидов.

Остеопороз и «стероидный псевдоревматизм» относятся к тяжелым осложнениям стероидной терапии. Длительный прием глюкокортикоидов приводит к нарушению обмена кальция, прогрессивно нарастают явления остеопороза. Переломы часто возникают внезапно, без видимых усилий. Массаж грудной клетки, сильный кашлевой толчок ведут к перелому 1—2 ребер. Наиболее грозными являются остеопоретическое поражение позвоночника и угроза возможной компрессии. Описаны случаи асептического некроза шейки бедренной кости. Этот тип осложнений придает всегда инвалидизирующее течение болезни. Больные часто жалуются на боли оссалгического характера и артралгии, особенно при снижении доз гормональных препаратов. Иногда состояние больных позволяет уменьшить поддерживающие дозы препаратов, однако нарастающие оссалгии и артралгии сдерживают уменьшение поддерживающей дозы. Боли в суставах, стероидный васкулит напоминают ревматический процесс, поэтому в литературе и появился термин «стероидный псевдоревматизм».

Миопатия. Остеопоретические процессы часто сопровождаются миопатиями. Больные жалуются на мышечную слабость, быструю утомляемость при мышечной работе. Бросается в глаза атрофия мышц конечностей верхнего плечевого пояса, что дополняет характерную клиническую картину синдрома Иценко — Кушинга. Появляются грыжи пахового кольца, белой линии. Живот приобретает «лягушачью» форму, что может влиять на акт дыхания. Особенно выражена стероидная миопатия у мужчин, имевших до болезни развитую скелетную мускулатуру. Развитие миопатии связывают с нарушением обмена калия и потерей мышцами способности усваивать белок.

Редкие осложнения. При приеме урбазона возможно появление пурпуры, исчезающей при отмене препарата. При тяжелом течении бронхиальной астмы, когда назначают большие дозы кортикостероидов, описаны панкреатиты. Панкреатиты возникают редко, протекают атипично,

всегда усугубляют дыхательную недостаточность. В такой ситуации описаны случаи развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

Синдром отмены имеет ряд специфических черт, которые связаны с течением бронхиальной астмы. Если степень зависимости болезни от кортикостероидов невелика, то проявления синдрома отмены могут начаться исподволь, обычно в течение 2—3 нед. Первые симптомы обычно неопределенны: состояние депрессии, плохое общее состояние, головная боль. В последующем появляются оссалгии, артралгии, снижается аппетит. При нарастающем синдроме отмены возникают боли в животе, повторная рвота, нарастает одышка, увеличивается потребность в бронхоспазмолитических средствах. Нарастающее удушье становится все менее чувствительным к лечению и может развиваться астматическое состояние.

У больных с высокой степенью зависимости от кортикостероидных препаратов быстро появляются тяжелые приступы удушья, больше вероятность развития астматического состояния.

Непереносимость глюкокортикоидных препаратов возможна у больных с множественными проявлениями аллергии: бытовой, пыльцевой, пищевой, лекарственной. Встречаются лица, которые хорошо реагируют только на некоторые кортикостероидные препараты. У других больных при длительном приеме возникает резистентность, не позволяющая успешно справляться с обострением заболевания. В этих случаях необходимо заменить препарат другим глюкокортикоидом. Причина непереносимости или малой эффективности отдельных гормональных препаратов остается неясной.

Гидрокортизон (кортизол) в настоящее время применяется исключительно для парентерального введения.

Ампулы содержат 25 и 125 мг препарата. Суточная доза при лечении астмы может достигать 500 мг и более. Преднизолон в 5 раз активнее гидрокортизона. Выпускается в таблетках, содержащих 5 мг, и в ампулах (30 мг). Его поддерживающая доза составляет 5—10—12,5 мг. Симптомы кушингоидизма появляются при дозе выше 10 мг. Преднизолон, вводимый парентерально, быстро метаболизируется, поэтому для инъекционного лечения требуются большие дозы. Одна таблетка преднизолон^а (5 мг) по своей активности соответствует 30 мг преднизолон^а в растворе. Это следует учитывать при выборе доз для поддерживающей терапии, особенно в экстренных случаях, когда назначают большие дозы преднизолон^а внутривенно.

Урбазон (метипред) имеет ряд преимуществ перед преднизолоном. Он лучше переносится больными и реже вызывает диспепсические явления. Таблетка содержит 4 мг, обычная поддерживающая доза составляет 6—10 мг/сут.

16-Метилпреднизолон. Преимущество препарата в том, что он оказывает минимальное действие на психическое состояние больных бронхиальной астмой. Появление синдрома Иценко — Кушинга возможно при назначении больших доз (24 мг/сут), поддерживающая доза составляет 10—12 мг/сут. Другим его преимуществом является также слабое диабетогенное влияние.

Триамцинолон (кенакорт, полькортолон) — 9 α -фтор-16 α -оксипреднизолон — один из наиболее широко назначаемых кортикостероидных препаратов. По сравнению с другими препаратами оказывает более выраженное проти-воастматическое действие. Установлено, однако, что триамцинолон способствует развитию миопатии, психотических расстройств, особенно у детей. Выпускается в таблетках по 4 мг, которые можно считать эквивалентными одной таблетке преднизолон^а.

Дексаметазон — 9 α -фтор-16 α -метилпреднизолон обладает высокой противовоспалительной активностью. Выпускается в таблетках по 0,5 мг. По эффективности 0,5 мг дексаметазон^а соответствуют 3,5 мг преднизолон^а, 15 мг гидрокортизон^а или 17,5 мг кортизон^а. Препарат в 7 раз

активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон заметно не подавляет продукцию естественного кортизола. Препарат обладает высоким ди-абетогенным эффектом. Поддерживающая доза составляет 1,5—2 мг/сут, что достаточно для развития синдрома приобретает «лягушачью» форму, что может влиять на акт дыхания. Особенно выражена стероидная миопатия у мужчин, имевших до болезни развитую скелетную мускулатуру. Развитие миопатии связывают с нарушением обмена калия и потерей мышцами способности усваивать белок.

Редкие осложнения. При приеме урбазона возможно появление пурпуры, исчезающей при отмене препарата. При тяжелом течении бронхиальной астмы, когда назначают большие дозы кортикостероидов, описаны панкреатиты. Панкреатиты возникают редко, протекают атипично, всегда усугубляют дыхательную недостаточность. В такой ситуации описаны случаи развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

Синдром отмены имеет ряд специфических черт, которые связаны с течением бронхиальной астмы. Если степень зависимости болезни от кортикостероидов невелика, то проявления синдрома отмены могут начаться исподволь, обычно в течение 2—3 нед. Первые симптомы обычно неопределенны: состояние депрессии, плохое общее состояние, головная боль. В последующем появляются оссалгии, артралгии, снижается аппетит. При нарастающем синдроме отмены возникают боли в животе, повторная рвота, нарастает одышка, увеличивается потребность в бронхоспазмолитических средствах. Нарастающее удушье становится все менее чувствительным к лечению и может развиваться астматическое состояние.

У больных с высокой степенью зависимости от кортикостероидных препаратов быстро появляются тяжелые приступы удушья, больше вероятность развития астматического состояния.

Непереносимость глюкокортикоидных препаратов возможна у больных с множественными проявлениями аллергии: бытовой, пыльцевой, пищевой, лекарственной. Встречаются лица, которые хорошо реагируют только на некоторые кортикостероидные препараты. У других больных при длительном приеме возникает резистентность, не позволяющая успешно справляться с обострением заболевания. В этих случаях необходимо заменить препарат другим глюкокортикоидом. Причина непереносимости или малой эффективности отдельных гормональных препаратов остается неясной.

Гидрокортизон (кортизол) в настоящее время применяется исключительно для парентерального введения.

Ампулы содержат 25 и 125 мг препарата. Суточная доза при лечении астмы может достигать 500 мг и более. Преднизолон в 5 раз активнее гидрокортизона. Выпускается в таблетках, содержащих 5 мг, и в ампулах (30 мг). Его поддерживающая доза составляет 5—10—12,5 мг. Симптомы кушингоидизма появляются при дозе выше 10 мг. Преднизолон, вводимый парентерально, быстро метаболизируется, поэтому для инъекционного лечения требуются большие дозы. Одна таблетка преднизолона (5 мг) по своей активности соответствует 30 мг преднизолона в растворе. Это следует учитывать при выборе доз для поддерживающей терапии, особенно в экстренных случаях, когда назначают большие дозы преднизолона внутривенно.

Урбазон (метипред) имеет ряд преимуществ перед преднизолоном. Он лучше переносится больными и реже вызывает диспепсические явления. Таблетка содержит 4 мг, обычная поддерживающая доза составляет 6—10 мг/сут.

16-Метилпреднизолон. Преимущество препарата в том, что он оказывает минимальное действие на психическое состояние больных бронхиальной астмой. Появление синдрома Иценко — Кушинга возможно при назначении больших доз (24 мг/сут), поддерживающая доза составляет 10—12 мг/сут. Другим его преимуществом является также слабое диабетогенное влияние.

Триамцинолон (кенакорт, полькортолон) — 9 α -фтор-16 α -оксипреднизолон — один из наиболее широко назначаемых кортикостероидных препаратов. По сравнению с другими препаратами оказывает более выраженное проти-воастматическое действие. Установлено, однако, что триамцинолон способствует развитию миопатии, психотических расстройств, особенно у детей. Выпускается в таблетках по 4 мг, которые можно считать эквивалентными одной таблетке преднизолона.

Дексаметазон — 9 α -фтор-16 α -метилпреднизолон обладает высокой противовоспалительной активностью. Выпускается в таблетках по 0,5 мг. По эффективности 0,5 мг дексаметазона соответствуют 3,5 мг преднизолона, 15 мг гидрокортизона или 17,5 мг кортизона. Препарат в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон заметно не подавляет продукцию естественного кортизола. Препарат обладает высоким ди-абетогенным эффектом. Поддерживающая доза составляет 1,5—2 мг/сут, что достаточно для развития синдрома

Иценко — Кушинга с явлениями стероидного диабета. При приеме дексаметазона отмечается эйфория, часто поражается слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Характерны остеопоретические поражения.

Бетаметазон — 9 α -фтор-16 β -метилпреднизолон близок по действию к дексаметазону. Поддерживающая доза составляет 1 —1,5 мг. Проявления - синдрома Иценко -Кушинга отмечаются при назначении 2 мг/сут (4 таблетки в день).

Беклометазон — 9 α -хлор-16 β -метил-17, 21-дипропио-нат-преднизолон используется только для местного лечения в виде дозированного аэрозоля (бекотид, бекломет), содержащего микрокристаллы препарата. На слизистой оболочке сохраняется около 40 % ингалируемой дозы препарата, в крови через 3 ч обнаруживаются метаболиты беклометазона. Терапевтическая доза до 800 нг, т. е. 16 ингаляционных доз, а поддерживающая доза составляет 8—10 ингаляций в день. Беклометазон не угнетает продукцию кортизола.

К побочному действию беклометазона (бекотида) относятся раздражение трахеи, иногда свистящее дыхание, изменение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, молочница. Грибковые поражения слизистой оболочки встречаются у 20% больных, которые в течение года постоянно используют ингаляции бекотида. С целью профилактики рекомендуется прием препарата во время еды, туалет полости рта после каждой ингаляции, прием антигрибковых антибиотиков.

Определенные перспективы возникли при изучении флунизолида, назначаемого в виде ингаляции и инсталляций, особенно эффективного при лечении вазомоторного ринита. Препарат не угнетает функцию надпочечников и не вызывает грибкового поражения слизистых оболочек дыхательных путей.

Адренкортикотропный гормон (А КТГ) вначале стал применяться гораздо шире, чем кортизол. Однако побочные реакции, включая анафилактические, на долгое время исключили его из арсенала гормональных препаратов, применяемых для лечения больных бронхиальной астмой. В середине 60-х годов был получен синтетический препарат (синактен), длительно действующий, и интерес к АКТГ вновь возрос. Кратковременное лечение синактеном может быть достаточно эффективным. Однако длительный прием всегда сопровождается побочными реакциями. Установлено, что уже через 1 мес после назначения синактена появляются антитела к АКТГ, их концентрация повышается при повторных введениях препарата. Антитела к АКТГ обнаруживают около 12 мес. Прямого параллелизма между побочными реакциями, антителами к АКТГ и его эффективностью не прослеживается. Однако выявление антител, естественно, должно сдерживать дальнейшее назначение АКТГ. При длительном приеме синактена побочных реакций наблюдается больше, чем при современной терапии кортикостероидами.

Кромолин-натрий (интал)

Интал является производным келлина — спазмолитического препарата, имеющего более чем 50-летнюю историю клинического применения. Однако раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт сдерживало его широкое применение. В начале 60-х годов Р. Е. С. Alto-унау установил, что дериваты келлина обладают антиаллергическим свойством. Из большого числа апробированных дериватов келлина динатриевый хромогликат (интал, ломудал, кромолин) оказался наиболее активным препаратом с антиаллергическим эффектом.

Интал не обладает антигистаминным, бронходилатирующим, стероидным свойством. Он стабилизирует мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и задерживая высвобождение из них медиаторных веществ, способствующих развитию бронхоспазма, аллергии и воспаления (гистамина, МРС-А и др.). Этот механизм действия позволяет рассматривать его как препарат профилактического действия для лечения коротких приступов удушья. Препарат применяют в виде порошка в капсулах для ингаляций. Порошок распыляют и вдыхают при помощи специального карманного турбоингалятора «Спин-халер». Продолжительность действия капсулы (20 мг) около 5 ч, хотя сам препарат элиминируется довольно быстро — в течение 1 ч.

Интал особенно эффективен у больных атонической формой бронхиальной астмы. Около 50% больных положительно реагируют на терапию инталом. Меньшего успеха удастся добиться у больных с инфекционно-аллергической формой заболевания. Иногда наблюдаются положительные результаты у больных, которые ранее безуспешно лечились различными противоастматическими препаратами. Так, интал дает положительные результаты у больных аспириновой астмой, а также при астме физического усилия. В период уменьшения дозы или отмены стероидных гормонов можно применить интал, который у ряда больных позволяет уменьшить явления «синдрома отмены». В отдельных случаях, особенно при пищевой аллергии, он эффективен при приеме внутрь.

Ингаляция интала иногда вызывает кашель, кратковременный бронхоспазм. С целью профилактики этих явлений можно использовать симпатомиметики. В редких случаях отмечены аллергическая сыпь, эозинофильные пневмонии и гранулематозное поражение легких.

Однако нежелательные эффекты интала так редки, а положительное действие так наглядно, что многие клиницисты рекомендуют по одной ингаляции 4 раза в день всем больным астмой в качестве пробного лечения с продолжением его в случае успеха.

Кетотифен (задитен)

Возможность предотвращения дегрануляции тучных клеток, открытая при изучении интала, стимулировала поиск новых веществ со сходным механизмом действия. К ним относится кетотифен — достаточно мощный анти-гистаминный препарат с инталоподобным действием, выраженным при приеме внутрь.

С помощью экспериментальных исследований установлена его способность не только блокировать эффекты гистамина, но и предотвращать развитие аллергической реакции у sensibilized животных в случае предварительного введения.

) Препарат хорошо переносится, дает значительный эффект при приеме внутрь. Препарат применяют в таблетках по 1 мг 2 раза в день. Он не купирует уже развившийся приступ астмы. Эффект от лечения наступает не сразу. Окончательная оценка его проводится через 2—3 нед, курс терапии продолжается до 3 мес. Существенных иммунологических сдвигов при приеме кетотифена не происходит, не изменяется также общий уровень IgE.

Из побочных реакций описаны преходящая сонливость, тошнота. Более серьезных побочных "реакций не отмечено. При" "инфекционной форме заболевания эффекта не ожидается [Комаров Ф. И., Даниляк И. Г., 1981].

Антагонисты кальция

Цитоплазматическая концентрация ионов кальция оказывает влияние на многие физиологические процессы. Бронхиальная мускулатура и секреторные клетки являются кальцийзависимыми в своей функции. Антагонисты кальция ингибируют трансмембранный поток кальция и высказывается мнение, что это ведет к уменьшению выхода медиаторных веществ из тучных клеток. Изучение этой новой группы лекарственных препаратов у больных бронхиальной астмой показало, что они могут быть эффективны у некоторых больных. Имеется положительный опыт назначения нифедипина у больных астмой физического усилия. Антагонисты кальция, вероятно, будут шире назначаться больным бронхиальной астмой. Они показаны при сочетании астмы с ишемической болезнью сердца, при выраженном нарушении функции мукоцилиарного барьера.

Особого внимания заслуживают больные бронхиальной астмой, сочетающейся с ишемической болезнью сердца. Этим больным нежелательно назначать и блокаторы и стимуляторы β -адренергических рецепторов. В отдельных случаях используют одноразовое назначение β -блокатора и нивелируют его бронхоконстрикторное действие с помощью β -стимулятора. У этих больных перспективно применение антагонистов кальция.

Антимедиаторные средства

Идея использования для лечения больных бронхиальной астмой веществ, блокирующих действие медиаторов аллергической реакции, оказалась неплодотворной. Существующие антигистаминные, антисеротониновые, антибра-дикининовые препараты занимают скромное место в арсенале противоастматических средств.

Антигистаминные препараты. Гистамин является одним из медиаторов, участвующих в развитии бронхоспазма, способствует повышению внутрисосудистой проницаемости и развитию отека. В настоящее время известно 6 групп препаратов с антигистаминным эффектом. В основу классификации положена химическая структура.

Первую группу представляют производные этиленди-амина. Наиболее распространенные препараты этой группы — антистин и гистадил. Препараты обладают выраженными антигистаминными и седативными свойствами.

Вторую группу представляют аминоалкоголи. Из препаратов этой группы в нашей стране наибольшее распространение получили димедрол и тавегил, обладающие высокой антигистаминной активностью и атропиноподобным эффектом. Для димедрола также характерно седативное действие, которое менее выражено у тавегила.

Третью группу составляют алкиламины. Представители этой группы — овил, пиронил оказывают выраженное седативное действие, поэтому они реже применяются при лечении больных бронхиальной астмой.

Четвертую группу представляют дериваты фенотиа-зина — дипразин (пипольфен), пропазин. Препараты этой группы наряду с антигистаминным действием обладают выраженным седативным свойством, поэтому их иногда применяют у больных при подготовке к операции.

Пятую группу составляют аминокетолы, которые в нашей стране не применяются.

В шестую группу входят препараты, у которых выражено антигистаминное действие, но седативный эффект резко ослаблен. Такими препаратами являются фенка-рол, диазолин.

Действие антигистаминных препаратов многогранно. У них по-разному сочетается антигистаминовое, антихо-линергическое (атропиноподобное) и антисеротониновое действие. Все препараты этих групп в различной степени обладают седативными свойствами.

Механизм действия их сложен. Они не дают прямого антигистаминного эффекта, более того, они могут стимулировать секрецию хлористоводородной (соляной) кислоты. Антигистаминные средства приводят даже к кратковременному повышению концентрации гистамина. Это повышение происходит вследствие активации либераторов гистамина. Однако этот процесс стимулирует и нейтрализующую, антигистаминную защиту, на что в основном и рассчитано действие большинства антигистаминных препаратов. Становится понятной целесообразность назначения антигистаминных препаратов двух, иногда трех групп с тем, чтобы нивелировать фазу высвобождения гистамина и стимулировать антигистаминный эффект.

В понимании действия антигистаминных препаратов следует также учитывать 2 типа рецепторов — H₁ и H₂, через которые опосредуется действие как медиатора, так и его антагонистов. Через H₁-рецепторы осуществляется действие гистамина на гладкую мускулатуру, повышается проницаемость капилляров. Эти эффекты снижаются классическими антигистаминными препаратами. Повышенная активность H₂-рецепторов сопровождается увеличивающейся концентрацией хлористоводородной кислоты. Блокаторы H₂-рецепторов — цилестазин, метилеамид, буриле-амид, циметидин не обладают антиаллергической активностью, поэтому при лечении бронхиальной астмы не нашли применения. Эта группа лекарственных средств может быть использована при сочетании бронхиальной астмы и язвенной болезни с целью снижения секреции хлористоводородной кислоты.

Применение антигистаминных препаратов при лечении больных бронхиальной астмой следует проводить дифференцированно. Значительный эффект достигается при лечении поллинозов, острого приступа аллергического ринита, атопической бронхиальной астмы. Они успешно используются у больных с крапивницей, ангионевротическим отеком, абсолютно показано назначение антигистаминных препаратов в период выведения больных из анафилактического шока.

При инфекционной форме бронхиальной астмы анти-гистаминные средства неэффективны. Иногда их используют в качестве седативных, снотворных средств./

Из побочных эффектов описаны аллергические реакции на прием этой группы препаратов. В ряде случаев седативное влияние так велико, что нарушает активную деятельность человека в течение суток и более. Седативный эффект особенно характерен для препаратов второй и четвертой групп. Отмечены также симптомы раздражения желудочно-кишечного тракта, понижение аппетита, боли в области печени.

Антисеротониновые препараты. Серотонин обладает разнообразными фармакологическими свойствами. Он оказывает прямое влияние на респираторные хеморецепторы, вызывая глубокое апноэ с последующей частой одышкой. Одышка, имеющая приступообразный характер, появляется при карциноидном синдроме. При бронхиальной астме выделяют серотониновый тип болезни. В крови определяют повышенное содержание серотонина, в моче его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты. Появляется ряд признаков, характерных для этого типа бронхиальной астмы. Повышенная возбудимость, гиперемия лица, обильное потоотделение доминируют в клинической картине, отодвигая как бы на второе место явления бронхоспазма. Особенно изнурительна бывает у этих больных потливость, которая возникает иногда в виде своеобразного приступа.

Серотонин оказывает констриктивное влияние на гладкую мускулатуру бронхов. Антагонисты серотонина редко применяются при бронхиальной астме. Это обусловлено тем, что наиболее активные препараты — диэтиламид ли-зергиновой кислоты (ЛСД) — вызывают токсические психозы. Однако способность препарата блокировать функциональную активность (3-адренергических рецепторов представляет несомненный интерес. Широко применяют при лечении аллергической мигрени периактин, циннаризин (стугерон). Они также уменьшают потливость. Антисеро-тониновые препараты мало эффективны при инфекционной форме бронхиальной астмы.

Антибрадикининовые препараты. Калликреин-кинино-вая система играет важную роль в регулировании тонуса гладкой мускулатуры бронхов, влияет на кровообращение в малом круге. Кинины повышают сосудистую проницаемость, способствуя отеку слизистой оболочки бронхиального дерева. В клинической практике нашли широкое применение ингибиторы калликреин-кининовой системы. Их условно подразделяют на 3 группы.

Первая группа — препараты с антибрадикининовым действием. Определенный опыт накоплен по применению пармидина (ангинин, продектин). Показанием к назначению антибрадикининовых препаратов служит сочетанная патология (например, бронхиальная астма и стенозирующий атеросклероз). При стероидных васкулитах ангинин оказывает положительное действие, уменьшая склонность к возникновению экхимозов. Прямого купирующего действия на бронхоспазм не отмечается.

Ко второй группе относятся антиферментные препараты, обладающие свойствами ингибировать протеазные ферменты крови: трипсин, плазмин, калликреин. С этой целью чаще всего назначают ингибиторы калликреинов: трасилол, цалол, контрикал. Угнетая кининогеназную активность плазмы крови, они блокируют патологические эффекты брадикинина. Эти антиферментные препараты были предложены не для лечения бронхиальной астмы, однако, учитывая патогенетическую роль калликреин-кининовой астмы, они были апробированы и при этой патологии. В клинических и экспериментальных работах было показано, что под воздействием контрикала повышается уровень прекалликреина, суммарной эстеразной активности и нормализуется содержание ингибитора калликреина. Контрикал рекомендуется вводить в небольших дозах — по 10 000 ЕД внутривенно капельно. Препарат вводят как при приступе, так и в межприступный период [Ханцис Е. А., 1978] в течение 10 дней. Эффект обычно наступает при первичном назначении. Описаны анафилактические реакции на трасилол, контрикал, что особенно опасно для жизни больного при внутривенном их введении. Более широкое применение препаратов сдерживается также тем, что без лабораторного контроля сложно прогнозировать эффективность ингибитора калликреинов.

Третью группу составляют препараты непрямого действия, влияющие на состояние калликреин-кининовой системы через системы свертывания или фибринолиза. К таким препаратам относятся аминокaproновая кислота и гепарин. Аминокaproновая кислота блокирует активаторы плазминогена и ингибирует плазмин, который при массивном фибринолизе может оказывать прямое или косвенное кининообразующее действие. Аминокaproновую кислоту применяют при вазомоторных ринитах. Описано успешное применение ее при бронхиальной астме.

Для оценки эффективности препаратов, влияющих на кинетику обменных процессов калликреин-кининовой системы, желательна исследование этой системы перед использованием того или иного препарата. В связи с этим их применяют пока в клиниках, которые специально разрабатывают вопросы клинической фармакологии бронхоспазма.

Применение гепарина обусловлено также его свойством улучшать микроциркуляцию, уменьшать вязкость мокроты; он оказывает иммуносупрессивное и антими-аторное влияние. Однако бронхиальная астма не является болезнью, при которой есть абсолютные показания к назначению гепарина.

Гистаглобулин представляет собой комплекс гамма-глобулина и гистамина. Предполагается, что он способен уменьшать проявления гистаминовой агрессии. В прошлом был описан феномен, получивший название гистамино-пексии. Сущность его состоит в том, что сыворотка донора обладает способностью связывать и нейтрализовать действие гистамина. Сыворотка донора, введенная морской свинке, предохраняет ее от «гистаминовой смерти», т. е. сыворотка донора обладает высокими лексическими свойствами. Сыворотка крови, полученная от людей с аллергическими заболеваниями, таким свойством не обладает, т. е. в ней резко снижены гистаминопексические свойства. Белковый субстрат, обеспечивающий лексические свойства, связан с гамма-глобулином. Гистаглобин (гистаглобулин) был предложен как средство, повышающее толерантность к гистамину путем создания антигистаминового иммунитета. В дальнейшем, когда были проведены иммунохимические исследования, было показано, что специфических антител к препарату не образуется и специфического иммунитета к гистамину доказать не удалось. Эти негативные данные привели к более сдержанному отношению к препарату и он был исключен из фармакопеи ряда стран (ФРГ, Англия).

Лечение проводят курсами, которые в достаточной степени эмпиричны — от 2 до 10 инъекций. Повторное назначение, как правило, менее эффективно, чем первичное. У некоторых больных отмечены хорошие ближайшие и отдаленные результаты. Однако прогнозировать эффект не удается.

Корректоры иммунных нарушений

Иммуностимуляторы. В последние годы появились сообщения о результатах применения иммуностимуляторов у больных бронхиальной астмой. Эти средства назначают в основном больным, имеющим склонность к рецидивирующим инфекционным процессам органов дыхания. Единичные наблюдения требовали определенного уровня обобщения и конкретных рекомендаций по выбору того или иного препарата. Исследования нереспираторных функций легких, их участия в иммунологических реакциях позволили решить методические вопросы постановки иммунологического диагноза. У больных бронхиальной астмой чаще наблюдается I тип иммунологических реакций, который происходит при участии антител — реагинов (IgE).

Воспалительные рецидивирующие процессы часто возникают на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, обусловленных, например, уменьшением продукции секреторного IgA или других иммуноглобулинов, развитием синдрома дисфункции альвеолярных макрофагов или снижением функциональной активности Т-лимфоцитов.

Имунодефицитные состояния могут быть и первичными, генетически обусловленными; изолированными или комплексными (снижение продукции антител и дисфункция альвеолярных макрофагов).

Выбор иммунокорректирующих средств должен быть обоснован конкретными иммунологическими изменениями у больного. В дальнейшем решается вопрос об индивидуализации иммунокорректирующей терапии.

Для иммунодефицитных состояний В-системы иммунитета характерно снижение продукции антител. При рецидивирующих гнойных бронхитах практически всегда встречается иммунодефицит секреторного IgA. Наиболее оправданы назначения полисахаридных комплексов: пирогенала, продигиозана. С этой же целью могут быть использованы аутовакцины, гетеровакцины. В ряде случаев прибегают к пассивной коррекции с помощью препаратов гамма-глобулинов. Терапия пирогеналом или продигиозаном не только увеличивает продукцию антител, но и стимулирует фагоцитоз, влияет на функциональную активность Т-клеток.

Введение полисахаридных комплексов начинают с минимальных доз и ежедневно или через день постепенно увеличивают их до тех пор, пока не произойдет пирогенной реакции. Пирогенная

реакция не должна быть гипертоксической. Введение полисахаридных комплексов можно сочетать с одновременным назначением антибиотиков. Пирогенные реакции вызывают 3—5 раз, чтобы добиться хороших результатов. При повышении температуры у больных бронхиальной астмой улучшается дыхание, правда, это отмечается лишь в момент гипертермии. При поражении бронхиол терапия пирогеналом и продигозаном у больных может вызывать ухудшение дыхательных функций. При хорошей переносимости полисахаридных комплексов они могут быть использованы для проведения про-тиворецидивных курсов терапии. Это особенно важно осенью у больных со склонностью к рецидивирующей инфекции дыхательных путей.

Дисфункция Т-системы иммунитета также может быть одной из причин затяжных, повторяющихся инфекционных процессов дыхательных путей. В последние годы появились средства, позволяющие воздействовать на Т-систему иммунитета. Накоплен определенный опыт по применению декариса (левамизол). Препарат назначают по 50—150 мг на прием в течение 3 дней. Проводят несколько циклов с интервалом 1—2 нед. Побочные реакции наблюдаются в виде диспепсического синдрома, повышения температуры, описаны случаи агранулоцитоза. При назначении небольших доз препарата побочные реакции встречаются очень редко.

Как стимулятор Т-системы иммунитета применяют отечественный препарат диуцифон. Его иммуногенная активность оказалась выше, чем у левамизола, а переносимость лучше, причем отсутствуют побочные агранулоцитозные реакции.

Определенные перспективы связаны с иммуномодулирующим эффектом тимозина. При хронических инфекциях дыхательных путей, особенно в геронтологической практике, часто встречается функциональная недостаточность вилочковой железы. В клинике накоплен опыт по применению химозина у больных инфекционной формой бронхиальной астмы. Тимозин не оказывает заметного влияния на бронхоспазм, однако инфекционные заболевания дыхательных путей, общеинтоксикационные проявления быстро регрессируют в результате проводимой терапии. В группе лиц, ранее предрасположенных к вирусному поражению дыхательных путей, тимозин заметно снижает частоту респираторной инфекции. Если она возникает, то протекает abortивно, не приводя к обострению бронхиальной астмы.

Дисфункция системы фагоцитоза может корректироваться назначением полисахаридных комплексов. С этой же целью стали применять аутологичные макрофаги, полученные в чистой культуре.

Менее успешно разработаны методы воздействия на комплемент — свертывающую систему, играющую важную роль в патогенезе бронхиальной астмы.

Гамма-глобулин. Аллергоглобулин. К неспецифическим методам терапии относится введение донорского или плацентарного гамма-глобулина, последний еще известен как аллергоглобулин. Эта терапия особенно эффективна у больных, склонных к рецидивирующей инфекции дыхательных путей. В последние годы выделяют вирусоносителей. При введении гамма-глобулинов рассчитывают на пассивное повышение иммунологических свойств организма. Вместе с тем вводятся и блокирующие антитела, которые играют важную роль в достижении ремиссии при аллергических реакциях. Оптимальные дозы и ритм введения препаратов гамма-глобулина окончательно не уточнены. Обычно рекомендуют вводить 2—5 мл препарата, в ряде случаев вводят 10—20 мл и более. При исследовании кинетических процессов введения гамма-глобулина установлено, что он выводится из организма в течение 2—4 нед. Возможно, при сочетании бронхиальной астмы с синдромом уменьшения антител следует вводить гораздо большие дозы препаратов гамма-глобулина.

Международный опыт по селективным иммунодефицитным состояниям свидетельствует о достаточно высоком эффекте терапевтических IgG и IgM. Следует избегать при иммунодефицитных

состояниях введения иммуноглобулина направленного действия и препаратов гамма-глобулинов. Их введение приводит к дальнейшему усугублению иммунодефицитного состояния.

Антиметаболиты и иммунодепрессанты стали применяться для лечения больных бронхиальной астмой тяжелого течения в связи с неэффективностью других проти-воастматических средств. Поэтому оценивать эффективность терапии необходимо с учетом того, что она использовалась у наиболее тяжелого контингента больных. В исследованиях, проведенных двойным слепым методом, дается скромная оценка иммунодепрессивной терапии. Обсуждая возможности исследования этого метода лечения, следует исходить из двух обстоятельств.

Во-первых, бронхиальная астма имеет различный патогенез и может быть синдромом системных заболеваний — узелкового периартериита, гранулематоза Вегенера, системных васкулитов, при которых может возникнуть необходимость назначения иммунодепрессивных препаратов.

Во-вторых, тяжелые кортизолрезистентные формы бронхиальной астмы вынуждают искать новые методы лечения. Вероятно, с этих позиций следует рассматривать подходы к терапии иммунодепрессантами.

Н. Н. Немчинов (1974) имеет более чем 7-летний опыт применения тиофосфамида при бронхиальной астме. Тио-фосфамид вводят внутривенно по 10 мг/сут ежедневно, курсовая доза 100—150 мг. С помощью этой терапии удается снизить дозу кортикостероидов, а у ряда больных и отменить их.

Рекомендуется назначать спиразидин по 20 мг через 2 дня, на курс 250—280 мг; 6-меркаптопурин или азатио-прин (имуран) по 150 мг/сут в течение 3—4 нед; цикло-фосфан по 0,1—0,2 г внутривенно, на курс 2—4 г. Четкие указания на выбор того или иного препарата отсутствуют. При бронхиальной астме тяжелого течения чаще назначают 6-меркаптопурин.

/ Препараты золота при лечении больных бронхиальной астмой применяются редко. Имеется положительный опыт лечения препаратами золота в комплексе с йодидом калия, а при тяжелом течении астмы — с кортикостероидами. По данным D. G. Findeisen (1971), эффект достигал 80% при двухгодичном наблюдении за больными. Отмечается низкий процент побочных реакций.

Опыт лечения препаратами золота еще невелик и окончательное суждение преждевременно. Однако этот вид терапии можно применять у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Особый интерес представляет та группа больных бронхиальной астмой, у которых тяжелое с частыми обострениями течение болезни приводит к необходимости раннего назначения гормональных препаратов. Гормональная терапия чревата побочными реакциями и развитием зависимости течения болезни от терапии стероидными гормонами. Назначение препаратов золота может рассматриваться как резервное.

Гемосорбция

Разработка метода гемосорбции и ее клиническое применение осуществлено Ю.М.Лопухиным (1971). Метод оказался достаточно эффективным для решения детокси-кационных задач и поэтому нашел широкое применение при отравлениях, заболеваниях печени и почек. Успешно стали применяться сочетанные методы: гемодиализ с последующей гемосорбцией у больных с почечной недостаточностью. В процессе широкого клинического применения гемосорбции и проведения клинико-лабораторных исследований было обращено внимание на тот факт, что наиболее мобильными оказались иммунологические показатели. Дальнейшее углубленное исследование влияния гемосорбции на иммунитет позволило выявить ряд закономерностей.

Сорбционное влияние на иммуноглобулины, в частности на иммунные комплексы, незначительно. Основные изменения, которые удается установить, касаются функциональных особенностей

иммунокомпетентных клеток. Так, увеличивается количество бластных клеток при воздействии биогенных стимуляторов; повышается фагоцитарная емкость нейтрофилов, увеличивается количество свободных рецепторов на поверхности мембран лимфоцитов; возрастает их способность связывать кортизол, т. е. уменьшается количество кортизолрезистентных лимфоцитов. Динамическими оказались тесты с флюоресцентными зондами. После гемосорбции и даже во время ее проведения увеличивается количество ярко светящихся лимфо- цитов.

Перечисленные факторы свидетельствуют о возможности рассматривать гемосорбцию как метод своеобразной иммунокоррекции: возрастает фагоцитарная активность клеток, они становятся мобильнее в кооперативных процессах, более активно вступают в связь с биологически активными веществами. Эти данные позволили применять гемосорбцию при болезнях иммунных комплексов, системных аутоиммунных болезнях и таких аллергических заболеваниях, как бронхиальная астма. Стал накапливаться опыт клинического применения гемосорбции. Он оказался не совсем успешным у больных в ургентной ситуации. Некоторые неудачи связывали с расширенным анестезиологическим пособием и включением интубационного наркоза.

Однако метод оказался эффективным у ряда больных бронхиальной астмой, в частности у лиц, страдающих атопической формой астмы, но имеющих широкий спектр аллергенов. Гиперчувствительность у них распространялась не только на пылевые, пыльцевые, бытовые аллергены, но и на многие лекарства и пищевые продукты. Программа аллергического лечения у них достаточно сложна. Чаще всего эта категория больных начинает получать гормональные препараты, так как методы лекарственной профилактики (интал, задитен) не являются достаточно эффективными. Гемосорбция позволяет добиться ремиссии, осуществить конкретное аллергологическое лечение и что очень важно — повысить эффективность медикаментозной терапии. При проведении гемосорбции повышается переносимость лекарственных препаратов, их эффективность. Эти наблюдения побудили применить гемосорбцию у больных с кортизолрезистентной формой бронхиальной астмы. Она оказалась в достаточной степени эффективной в снижении поддерживающей дозы кортикостероидов. Гемосорбция эффективна также у больных бронхиальной астмой с неустановленной природой заболевания. После проведения гемосорбции удалось провести аллергологическое обследование и выявить «виновные» аллергены. Существенного эффекта не отмечено у больных вирусно-бактериальной бронхиальной астмой. После проведения гемосорбции у ряда больных наблюдалось обострение инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Психотропные средства

Для астмы характерны изменения психоэмоциональной сферы. Больные обычно эмоционально неустойчивы, психастеничны. У них складываются трудные взаимоотношения на работе и в семье, особенно при частых и продолжительных обострениях. Психастенизация может поддерживаться терапией симпатомиметиками и кортикостероидными препаратами.

У некоторых больных течение астмы в значительной мере зависит от состояния психоэмоциональной сферы. Нередко врачу приходится прилагать дополнительные усилия для нормализации психического статуса и устранения вегетативных расстройств. С этой целью используются психотропные препараты.

В некоторых случаях седативный эффект антигистаминных препаратов, которые входят в обычный комплекс лечения, бывает достаточным. Иногда приходится назначать транквилизаторы. Однако чаще необходимо использовать комбинированное лечение, включающее нейтролептики и антидепрессанты. Эту терапию целесообразно проводить совместно с психиатром.

Этимизол — отечественный препарат, производное имидазола и дикарбоновой кислоты может оказаться весьма полезным у больных астмой. Его фармакологическая активность оказалась

разнонаправленной. Как дыхательный аналептик он оказался эффективным при астенодепрессивных состояниях. Кроме того, через гипоталамические структуры этимизол стимулирует адренкортико-стероидную функцию гипофиза. При исследовании уровня кортизола он оказался повышенным в период приема эти-мизола.

В отечественной литературе приводятся обстоятельные результаты клинического испытания этимизола у больных бронхиальной астмой. Его влияние имеет двухфазный характер. В первые дни назначения сказывается его прямое влияние на гемодинамику малого круга кровообращения. Так, снижается давление в легочной артерии, урежаются сердечные сокращения. Далее сказывается его действие, которое опосредуется через систему АКТГ.

Этимизол выпускается в таблетках по 0,1 г, назначают по 0,05—0,1 г 3 раза в день. Обычно в течение 2 нед определяется его эффективность и решается вопрос о дальнейшем его применении.

Довольно часто возникают побочные реакции на прием этимизола. Обычно это диспепсические явления, головная боль, общее недомогание. Они могут исчезать через 3—5 дней после приема этимизола или под влиянием симпатомиметических средств. Лишь отдельные больные плохо переносят его. Этимизол хорошо сочетается с другими видами медикаментозной терапии.

Этимизол эффективен у 50% больных. У отдельных больных со стероидозависимой формой бронхиальной астмы удалось избежать назначения гормональных препаратов благодаря лечению этимизолом. В плане использования его с целью противорецидивной терапии имеются положительные результаты.

Отхаркивающие и противокашлевые средства

При бронхиальной астме существенную роль в развитии нарушений бронхиальной проходимости может играть повышенная продукция вязкого секрета, в связи с чем возникает необходимость специального лечения.

Наиболее распространенные отхаркивающие средства делятся на секретолитические, секретомоторные и обладающие бактерицидным или антисептическим свойством.

В табл. 6 приведена характеристика наиболее распространенных отхаркивающих средств.

Таблица 6 Характеристика действия некоторых отхаркивающих средств

Эффект

Отхаркивающие средства секретолитический секретомоторный антисептический

Йодиды

Хлорид аммония

Протеолитические ферменты

+ + - •

Бромгексин Ласольван (амброксол)

Йодид калия и йодид натрия получили наибольшее распространение при бронхиальной астме. Некоторые больные плохо переносят йодистые препараты. У них увеличивается слезотечение,

появляются насморк, боли в желудке, высыпания на коже, увеличиваются околоушные железы. Эти изменения могут возникнуть уже при первом приеме лекарственных средств, содержащих йод, и протекают по типу идиосинкразии.

Обычно используют 3% раствор йодида калия, при хорошей переносимости концентрация препарата может быть увеличена до 10%. Для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка рекомендуется запивать раствор йодида калия молоком. В состав солу-тана также входит йод. Препараты йода (1,5% раствор йодида калия) можно назначать в виде ингаляций. Эффективно внутривенное введение 10% раствора йодида натрия по 10 мл при тяжелом течении бронхиальной астмы при условии хорошей переносимости йодсодержащих препаратов.

Секретолитическое действие других препаратов существенно уступает йоду.

Протеолитические ферменты (трипсин, хи-мопсин, лидаза, гиалуронидаза) уменьшают вязкость мокроты, но имеют существенные недостатки. Они часто вызывают тяжелые аллергические реакции. Описаны смертельные исходы при назначении протеолитических ферментов больным бронхиальной астмой.

Ацетилцистеин. В последние годы были открыты вещества с активными муколитическими свойствами. В основу их действия положена аминокислота цистеин и ее производные. N-ацетил-Ь-цистеин обладает муколитическим свойством. Механизм действия основан на том, что блокируются сульфгидрильные группы связей пептидов, т. е. нарушается структура макромолекул, входящих в состав мокроты. Однако препараты этой группы — муко-дин, мукосольвин, ацетилцистеин, мистабром, давая муко-литический эффект, способны поддерживать, а иногда даже и усугублять бронхоспазм. Бронхоспастическое действие особенно выражено при ингаляционном способе введения. К другим побочным явлениям относится выраженное раздражение эпителиальных клеток, что приводит к образованию значительного количества мокроты. Потенцированная приемом муколитика бронхорея может достигать такой выраженности, что изнуряет больного.

Подобное побочное действие может наблюдаться при назначении бромгексина (бисольвон). Его получают из индийского растения *Adhatoda vasica*. Уменьшение вязкости и клейкости мокроты происходит вследствие разрушения мукополисахаридов.

Холинолитики. Возбуждение парасимпатического отдела нервной системы сопровождается увеличением количества бронхиального секрета. Холинолитические средства не только уменьшают секрет, но и повышают его вязкость. Отсутствие секретолитического эффекта ограничивает их применение при бронхиальной астме.

Симпатомиметические средства, улучшая бронхиальную проходимость, восстанавливают дренажную функцию легких.

Противокашлевые средства. Для откашливания иногда используют грудной сбор, который обладает умеренным муколитическим свойством. Теплое и обильное питье часто бывает достаточным для улучшения отхождения мокроты. Кашель — один из наиболее эффективных защитных механизмов органов дыхания. Он предотвращает проникновение инородных частиц в дыхательные пути и способствует отхождению бронхиального секрета. Кашель может быть симптомом поражения бронхов и легких, но кашлевой рефлекс вызывается также из глотки, гортани, трахеи, плевры, наружного слухового прохода, перикарда, пищевода, желудка. Он может быть центрального происхождения и возникает у лиц, страдающих истерией.

Перед назначением противокашлевых препаратов необходимо попытаться установить место возникновения кашля и определить, имеет ли он продуктивный характер или нет. У больных бронхиальной астмой следует с осторожностью назначать противокашлевые и седативные

препараты, особенно наркотического происхождения. Кашель у них часто стихает после дыхательной гимнастики, приема бронхоспазмолитических средств. Если у больных проводится сбалансированная терапия, то, как правило, отпадает необходимость в назначении противокашлевых препаратов.

Иногда следует прибегать к назначению либексина, который не угнетает дыхательный центр. Легкое секрето-литическое действие либексина улучшает отхождение мокроты. Либексин хорошо сочетается с бронхоспазмолитиками и отхаркивающими средствами.

При некоторых формах кашля эффективна иглореф-лексотерапия. Противокашлевые препараты с особой осторожностью следует назначать в период астматического состояния.

Немедикаментозные методы лечения

Психотерапия. У больных бронхиальной астмой невротические реакции играют важную роль. Эмоциональные конфликты часто служат причиной очередного обострения астмы. В клинической практике встречаются больные, у которых первый приступ возник в результате стресса. Известно наблюдение С. П. Боткина, который описал больную, страдавшую бронхиальной астмой. Первый приступ удушья возник у нее в тот момент, когда ребенок, с которым она находилась в лодке, упал в воду и чуть не утонул в озере. В дальнейшем у больной отмечалось тяжелейшее течение бронхиальной астмы.

Отдельные астматологи выделяют клинические варианты болезни с преимущественным психоневрологическим механизмом. Лабильность психоэмоциональной сферы усугубляется и тем, что, как правило, приступы удушья возникают в ночное время, в результате чего нарушается сон на протяжении многих лет. Нарушение сна может поддерживаться большими дозами симпатомиметиков. Отрицательно влияет на психологию прием кортикостероидных препаратов. Иногда врач встречается со своеобразной формой фобии гормональных препаратов, дозированных ингаляторов.

Больной бронхиальной астмой нуждается в проведении индивидуальной и на этапе реабилитации групповой психотерапии, т. е. она должна рассматриваться как неотъемлемая составная часть успешного лечения. Особенности психотерапии определяются личностной характеристикой больного. Психотерапевтическое воздействие должно проводиться планомерно и меняться в зависимости от формы, стадии болезни, а также, проблем, связанных с работой, отдыхом, и многих других факторов, возникающих перед больным и его лечащим врачом.

В процессе выздоровления эффективным приемом является метод группового психотерапевтического воздействия. Больные бронхиальной астмой склонны поддерживать контакт друг с другом. Часто они получают информацию о болезни от своих знакомых больных и делают неправильные выводы, тем самым существенно усугубляя свое состояние. При проведении группового психотерапевтического воздействия удается преодолеть негативное влияние, возникающее при общении самих больных. Известные спортсмены, чемпионы мира и Олимпийских игр болели бронхиальной астмой. Регулярные занятия, возрастающий объем нагрузок позволили им преодолеть свой недуг. Подобные наблюдения могут разбираться на занятиях по групповой психотерапии, оказывая положительное влияние. С помощью групповых занятий легче всего удастся привить потребность заниматься физической культурой, как одним из наиболее эффективных методов профилактики бронхиальной астмы. Большое психотерапевтическое влияние на больных оказывают и групповые занятия дыхательной гимнастикой. Некоторым авторам удается достичь хороших результатов с помощью гипноза.

Дыхательная гимнастика — один из необходимых методов лечебной гимнастики — преследует цель повысить функциональные возможности дыхательного аппарата больного, сделать дыхание более

свободным, экономичным. При проведении комплексов дыхательных упражнений следует избегать приемов форсированного дыхания, которые могут усугублять обструкцию бронхов. Особенно это выявляется при астме физического усилия. В процессе дыхательных свободных упражнений с постепенным вовлечением всех мышц, участвующих в физическом акте дыхания, облегчается отхождение мокроты. В этом заключается положительное влияние дыхательной гимнастики, повышающей дренажную функцию бронхиального дерева. Для активации фазы вдоха целесообразно делать непродолжительную паузу около 2—3 с как на высоте • вдоха, так и после выдоха. Этот прием позволяет порой добиться отхождения мокроты. Выдох рекомендуется делать через сомкнутые губы. В этом случае происходит повышение давления в трахее и устраняется экспираторное стенозирование трахеи при наличии слабости ее мембра-нозной части. Этому приему следует обучить больных, и они могут выполнять процедуру в периоды кашля и удушью, после ингаляции симпатомиметиков. Больных следует обучать раздельному верхнегрудному, нижнегрудному, диафрагмальному и смешанному дыханию.

Процесс обучения и тренировок должен находиться под постоянным наблюдением и контролем лечащего врача, чтобы вносить коррективы и определять объем дыхательных упражнений. При стабилизации процесса увеличивают объем физических тренировок больных. Постоянный ежедневный труд всегда способствует значительному облегчению течения болезни, сокращению приема лекарственных средств.

Отдельные больные с успехом применяют методы дыхательной гимнастики йогов, обучаются приемам релаксации. К постоянным занятиям можно приступать в бассейнах. Водные процедуры, оказывая многофакторное воздействие на организм, положительно влияют на дыхательную мускулатуру. По данным некоторых авторов [Кокосов А. Н., Стрельцова Э. В., 1981], занятиям в бассейне следует придавать большое значение при проведении программной реабилитации больных бронхиальной астмой.

Лечебный массаж позволяет снять ощущение усталости мышц. При большой энергетической работе дыхательной мускулатуры этот факт имеет очень большое значение. Массаж позволяет повысить работоспособность, добиться более свободного отхождения мокроты. Массаж принимают как в самые тяжелые минуты обострения бронхиальной астмы, так и при проведении противорецидивных курсов терапии.

Климатотерапия. Вопрос о воздействии климата всегда возникает при лечении больных бронхиальной астмой. Его решение относится к одному из наиболее сложных. В случае переезда в другую климатическую зону больной проходит период адаптации, а вернувшись домой, реадаптации, в течение которых существует повышенный риск обострения астмы. В рекомендации климатотерапии всегда затруднен прогноз переносимости места, куда больной может выехать. Наиболее хорошие результаты дают курорты Северного Кавказа и Южного берега Крыма. Все возрастающее значение придается местным курортам с организацией комплексных методов терапии. Так, под Барнаулом успешно лечатся легочные больные в местном санатории с применением бальнеотерапии. Положительным многолетним опытом располагают санатории Башкирии, Украины и ряда других мест. Распространение получает спелеотерапия при лечении больных бронхиальной астмой.

Иглорефлексотерапия в последние годы стала широко применяться при бронхиальной астме. Описание клинических эффектов опережает исследование механизмов этого вида терапии. Одной из теоретических концепций является воздействие с помощью игл на биологически активные точки. Механическое раздражение их, возможно, приводит к высвобождению активных веществ, среди которых особую роль отводят аминам, простагландинам. Высказывается предположение об участии эндорфинов. Ряд авторов сообщают об изменении реактивности адренергических рецепторов после иглорефлексотерапии. Так, установлено повышение уровня циклических нуклеотидов после проведения сеанса иглорефлексотерапии. Таким образом уменьшается функциональная блокада ад-

рэнергических рецепторов, что подтверждается изменениями чувствительности бронхов на бронходилатирующие препараты. Однако следует признать, что попытка объяснить механизм терапевтического воздействия иглорефлексотерапии с позиций существующих теорий патогенеза, выглядит малоубедительно. Возможно, этим объясняется некоторая произвольность в выборе схем, курса, вида иглорефлексотерапии.

Накопленный опыт по применению иглорефлексотерапии при бронхиальной астме тем не менее позволяет рассчитывать на определенные эффекты. Возможно, большое значение имеет психотерапевтическое воздействие. У больного часто авторитетен тот или иной врач, владеющий методами иглорефлексотерапии, и он считает ее менее эффективной в другой лечебной обстановке, у другого специалиста. Психотерапевтическое воздействие поддерживается не только личностными особенностями врача, но и окружающей обстановкой, динамикой симптомов болезни, а также многими другими факторами, которые трудно учесть.

Обычно при проведении иглорефлексотерапии- заметно уменьшаются общая, тревога, вегетативные проявления (потливость, выраженная лабильность), Эти эффекты особенно важны для больных бронхиальной астмой, поскольку происходят они не вследствие назначения медикаментозных препаратов.

У большинства больных улучшается отхождение мокроты. Часто можно наблюдать и муколитическое действие иглорефлексотерапии. Кашель становится не таким напряженным и не сопровождается ощущением удушья. Очевидны эффекты расслабления, спокойное состояние сопровождается сном.

Большая дискуссия ведется по сочетанному применению иглорефлексотерапии и медикаментозных препаратов. Долгое время господствовало мнение о несовместимости кортикостероидов и иглорефлексотерапии. Однако в последнее время проведены исследования, с помощью которых показано положительное влияние иглорефлексотерапии на снижение поддерживающих доз кортикостероидов. Накопленный клинический опыт по применению иглорефлексотерапии позволяет рассматривать ее как метод, который может применяться при различных формах и стадиях бронхиальной астмы. Так, иглорефлексотерапию можно включать даже в комплексную терапию астматического состояния. У некоторых больных иглорефлексотерапия используется как основной метод лечения. Ее также можно рекомендовать для противорецидивного лечения.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Лечение больных бронхиальной астмой является трудной задачей и требует усердия больного, вдумчивого проникновенного отношения врача. Болезнь протекает хронически, периоды обострения сменяются ремиссией; тактика лечения должна учитывать многие аспекты болезни. Большое значение придается личностным особенностям больного, его способности анализировать свою болезнь, противостоять недугу и быть оптимистически настроенным в лечении. Психологические аспекты болезни играют исключительно важную роль в достижении хороших результатов лечения. Участие врача в преодолении психастенического состояния больного всегда велико. Врач не может выглядеть беспомощным соучастником кризового течения болезни. Приступая к анализу клинической картины болезни, предпринимая обследование и определяя тот или иной вид терапии, все же следует признать, что влияние врача является порой определяющим условием в достижении хороших результатов лечения. В период, когда дифференциация различных специальностей в медицине достигла такого высокого уровня, особенно остро стала ощущаться необходимость во враче, способном объединить существующие методы обследования и лечения. Часто хорошего результата не получают потому, что один врач проводит аллергологическое обследование, другой занимается иглорефлексотерапией, третий дыхательной гимнастикой и т. д. Каждый метод обследования и лечения очень важен, но без объединения, синтетического подхода все же добиться хороших результатов не удастся. Отчасти этим объясняется периодическая увлеченность больных

бронхиальной астмой тем или иным методом лечения и совершенно справедливо предпочтение отдается немедикаментозным методам терапии.

Происходящие изменения в течении бронхиальной астмы, меняющийся образ жизни человека требуют от врача высокой профессиональной подготовки, высоких человеческих качеств.

Лечение преаастмы. Ранняя диагностика бронхиальной астмы чрезвычайно важна. В последние годы широко стали обсуждаться вопросы преаастмы. Ретроспективный анализ почти каждой истории болезни позволяет выявить период начальных проявлений болезни. Среди таких синдромов чаще других встречаются вазомоторный ринит, аллергические реакции на бытовые, пищевые аллергены, медикаментозные препараты. Особого внимания заслуживают повторные инфекционные заболевания дыхательных путей. Бронхиты, сопровождающиеся пароксизмальным кашлем и нарушением бронхиальной проходимости особенно затяжного характера, грозят развитием бронхиальной астмы.

Из преаастматических синдромов определенная роль должна отводиться поллинозу. К ринофарингеальным и конъюнктивальным проявлениям может присоединиться бронхиальная астма и протекать как чисто аллергическое заболевание. При возможном прогнозе болезни следует уделять внимание наследственным факторам. Так, генетические исследования показывают, что вероятность возникновения бронхиальной астмы составляет 20—30%, если один из родителей болен аллергическим заболеванием. Эта вероятность достигает 75%, если оба родителя больны бронхиальной астмой.

Разработка программы лечения преаастмы достигает все большей актуальности в связи с растущим числом больных. Предотвратить переход в развернутые клинические черты астмы на этапе ранних проявлений — одна из наиболее важных задач в борьбе с этой тяжелой болезнью. На этапе преаастмы особенно важен поиск причинных факторов, лежащих в основе формирующихся аллергических реакций как верхних, так и нижних дыхательных путей. Необходимо учитывать и другую особенность болезни, когда на ранних этапах ее развития определяющую роль играют монопатогенетические механизмы. При анализе преаастматических состояний обычно выявляют 3 наиболее частых патогенетических звена болезни.

1. Аллергические реакции, протекающие по немедленному типу и обусловленные появлением специфических IgE к тем или иным аллергенам. Этот патогенетический путь характерен для поллиноза, атонического поражения дыхательных путей. Следует отметить, что приемы элиминации аллергенов в специфической гипосенсибилизации особенно эффективны на ранних монопатогенетических этапах болезни.

2. Рецидивирующая инфекция дыхательных путей, возникновение очагов хронической инфекции — клинический вариант, который, как правило, прослеживается с детских лет. Особое значение следует придавать очагам хронической инфекции респираторных путей. При лечении этого варианта преаастмы особенно важны правильная трактовка воспалительных процессов, успешное лечение острой фазы воспаления и санация хронических очагов инфекции. Все возрастающая роль принадлежит назначению средств, оказывающих иммуностимулирующее действие. Поэтому применение полисахаридных комплексов (пирогенал, продионозан) перспективно не только в стихающий острофазный воспалительный период, но и для проведения противорецидивных курсов лечения. Накапливается опыт по применению декариса, диуцифона и других иммуномодуляторов.

3. Вазомоторные реакции часто проявляются при психоэмоциональных стрессах. Для них также характерны частые инфекции дыхательных путей.

При выраженных вазомоторных реакциях важная роль отводится общеукрепляющему лечению. Большое значение имеют дыхательная гимнастика и регулярные занятия физической культурой.

Врач должен активно внушать своим больным мысль о необходимости регулярной физической нагрузки. Всегда подчеркивается благоприятное влияние плавания, велосипедных и пеших прогулок, занятий бегом. Особенно это важно для ребенка, имеющего наследственную предрасположенность к бронхиальной астме. Из немедикаментозных средств большого успеха иногда добиваются, используя иглорефлексотерапию.

Другие формы преаастмы. Некоторые клинические формы преаастмы не укладываются в описанные аллергический, инфекционный или вазомоторный варианты. Иногда преобладают сложные психопатические или ипохондрические состояния. У человека начинают формироваться реакции с клиническими проявлениями аллергии. Так, на прием салицилатов или некоторых продуктов, в состав которых входят салицилаты, развивается крапивница, приступы мигрени, экспираторная одышка. Описываются клинические проявления аспириновой астмы, в основе которой лежат медиаторные механизмы. Реализация этих реакций происходит без участия реагиновых антител. Однако даже и при этих формах преаастмы необходимо прибегать к физическим методам терапии, широко использовать немедикаментозные методы лечения.

Лечение приступа астмы. Программа лечения больного бронхиальной астмой имеет много компонентов. Она должна учитывать особенности клинической формы, стадию болезни, период ремиссии или обострения и другие факторы. Важной составной частью программы лечения является купирование астматических приступов. Необходимо вместе с больным из различных бронхоспазмолитиков выбрать наиболее эффективный и безвредный. Следует предусмотреть лекарства резерва на случай, если выбранный препарат окажется неэффективным.

Препаратом выбора в настоящее время является дозированный аэрозоль симпатомиметика, обычно тот, что имеется в продаже, а при возможности выбора - селективный β_2 -стимулятор (беротек, сальбутамол). В процессе лечения целесообразно испытать разные ингаляторы, чтобы выбрать лучший. Кроме того, рекомендуется изучить действие эуфиллина и теофедрина в таблетках при астматическом приступе, анализируя эффективность и побочные явления. Только сам больной может по-настоящему оценить эффективность лекарства, только вместе с больным можно разработать рациональную схему лечения приступа астмы. При неэффективности перорального лечения и ингаляций необходимо парентеральное введение бронхоспазмолитиков (обычно 10 мл 2,4% раствора эуфиллина).

Бронхоспазмолитики должны быть подобраны индивидуально, чтобы их побочные эффекты - психоэмоциональные, кардиотоксические - были сведены до минимума. Обычно бронхоспазмолитики симпатомиметического ряда рекомендуют принимать в утренние и дневные часы, а ксантиновые производные в вечерние часы и перед сном. Однако возможны индивидуальные отклонения. Бронхоспазмолитики показаны утром, так как это период нарушенного дыхания, затрудненного отхождения мокроты. Для эффективности туалета бронхов и утренней дыхательной гимнастики рекомендуют 1—2 ингаляционные дозы сальбутамола или аналогичного β_2 -стимулятора. Определенные надежды связывают с комбинированными препаратами, такими, как беродуал. В основе этих комбинированных препаратов лежит сочетание симпатомиметиков с атропиноподобным веществом. Подобный комплекс позволяет добиться уменьшения дозы обоих лекарств из-за их потенцирующего эффекта. Желательно, чтобы утренний прием бронходилататоров усиливался муколитическими средствами. Часто для этого достаточно приема теплого чая или отвара лечебных трав, однако необходимым условием является активная дыхательная гимнастика, которая позволяет очистить дыхательные пути от скопившегося секрета. Иногда прием симпатомиметиков можно заменить назначением препаратов группы теофиллина или сочетанием обеих групп.

Больной бронхиальной астмой также аккуратно должен заниматься дыхательной гимнастикой, принимать муколитические средства и иногда бронхолитики вечером перед сном. В профилактике ночной астмы вечерний туалет бронхов играет важную роль. В остальное время суток прием

бронхоспазмолитических средств является индивидуальным решением. Отдельные авторы стремятся добиваться постоянной концентрации бронхоспазмолитических препаратов в крови больных. С этой целью стали применять теofilлин пролонгированного действия, а для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка — его водорастворимую форму. Однако не всегда это может явиться приемлемой рекомендацией. Известно, что циркадный цикл у больных бронхиальной астмой характеризуется снижением бронхиальной проходимости в ночные и утренние часы. Более обоснован прием бронхо-спазмолитических препаратов ситуационно, поэтому, если позволяет состояние больного, то нет необходимости в постоянном приеме бронхоспазмолитиков.

Важно научить больного своевременно заметить обострение бронхиальной астмы, что обычно проявляется учащением приступов удушья и уменьшением эффективности бронхоспазмолитиков вплоть до полной рефрактерности. В этих случаях необходима срочная госпитализация.

Ниже рассматриваются лечебные программы при каждой форме бронхиальной астмы: аллергической, инфекционной, пищевой, аспириновой, стероидозависимой и астме физического усилия.

Лечение больных аллергической формой бронхиальной астмы. Большое значение имеют точность диагноза и установление аллергенов, к которым определяется гиперчувствительность. Следует стремиться устранить контакт больного с аллергенами. Методы элиминации аллергенов порой приводят к поразительным результатам. Так, прекращаются приступы удушья после устранения контакта с аллергенами домашней пыли. При поступлении больного в стационар наблюдается значительное улучшение в состоянии, обусловленное эффектом элиминации.

Необходимо помнить о возможности сенсibilизации к аллергену домашней пыли. Клинические формы этой аллергии так многообразны, что порой нелегко ее распознать. Зимой, когда больной большую часть времени проводит в помещении, как правило, наблюдается учащение обострений болезни. Однако следует подчеркнуть, что для этой формы аллергии сезонность нетипична.

Продолжительные сроки болезни скрадывают четкую элиминационную зависимость. Меняется иммунологическая основа болезни. Для начальных этапов болезни типична аллергическая реакция, протекающая по первому типу и обусловленная участием антител реактивной природы. В дальнейшем, что стало определяться при тяжелых формах болезни, иммунологические реакции уже протекают по III типу при участии преципитирующих антител.

В целом для этой формы типичны элиминационные эффекты, поэтому большинство клинических проявлений имеет сезонный характер. Бронхиальная астма сочетается с ринитом, конъюнктивитом и другими аллергическими проявлениями. Приступы удушья прекращаются, если больной меняет место жительства и переезжает в другую географическую зону, где нет контакта с аллергенами, к которым он сенсibilизирован. При тяжелых формах атонической формы бронхиальной астмы переезд больного в южные или северные районы страны часто сопровождается резким улучшением самочувствия. Правильность решения приходит от знания аллергологических карт, периодов аллергенной активности. При смешанных формах иногда помогает переезд в высокогорные районы или микроклимат шахт. Широко использоваться эти рекомендации не могут, к ним прибегают лишь при особенно тяжелом течении болезни.

При некоторых аллергенах достаточно лишь элиминации и нет необходимости в проведении курсов специфической гипосенсibilизации и поддерживающей медикаментозной терапии. Так, дафния относится к сильным аллергенам. В клинической практике наблюдались больные, которые никак не могли проанализировать причину ухудшения самочувствия. Оно наступало во время кормления рыб в аквариуме, при покупке дафний в магазине и т. д.

Сложная диагностическая задача - выявление пищевых аллергенов. Ряд пищевых аллергенов относится к группе сильных, вызывая яркие формы аллергических реакций. Некоторые ягоды (клубника, земляника), шоколад, цитрусовые, рыба способны приводить к развитию приступов бронхиальной астмы, отека Квинке, кишечной колики, крапивницы и в очень тяжелых случаях к возникновению анафилактического шока, инфаркта миокарда. В связи с этим данные анамнеза играют очень важную роль в диагностике пищевых аллергенов. Пищевая аллергия встречается чаще, чем диагностируется. Если не удастся четко доказать аллергическую природу бронхиальной астмы, показано назначение разгрузочно-диетической терапии. Голод, назначаемый с диагностической целью на 2—31 дня, в случае положительного результата действует по принципу элиминационного диагностического метода. При хорошем самочувствии осуществляется поиск «виновных» пищевых аллергенов для составления элиминационных гипоаллергеновых диет.

Таким образом, лечебная программа при аллергической форме заболевания имеет самую непосредственную связь с поиском причинных аллергенов, оценкой эффектов устраненного контакта с ними и возможностью проведения специфической гипосенсибилизации. Поражает многообразие клинических проявлений, которые опосредуются видом аллергенов, индивидуальными реакциями человека. Медикаментозная терапия имеет вспомогательный характер при начальных признаках аллергической формы бронхиальной астмы и иногда является основной при тяжелых, часто рецидивирующих обострениях болезни.

При приступе предпочтения отдается симпатомимети-кам избирательного β₂-стимулирующего действия (сальбутамол, беротек и т. д.), а также производным ксантиновой группы (теофиллин, эуфиллин). Все большее распространение получает теофиллин пролонгированного действия. Эта форма препарата обеспечивает продолжительный эффект (более 4 ч) благодаря постоянной концентрации его в крови.

Большое распространение в последнее десятилетие получил интал, который эффективно предупреждает появление астматических приступов в течение длительного времени. Близок к инталу по механизму действия кето-тифен (задитен), который принимают внутрь. Остальные медикаментозные средства (седативные, муколитические) имеют второстепенное значение. Большое значение имеют дыхательная гимнастика, занятия физической культурой. Иногда хорошие результаты дает иглорефлексотерапия, не подменяя патогенетических средств.

Лечение больных инфекционной формой астмы. Больные бронхиальной астмой склонны к частым респираторным вирусным заболеваниям. Инфекция обостряет течение болезни, способствуя формированию рецидивирующего течения ее. При инфекционной форме воспалительные заболевания дыхательных путей выходят на первое место, часто способствуя возникновению тяжелых обострений астмы. Программа лечения должна включать комплекс мероприятий, именно при этой форме болезни наивно предполагать, что эффект лечения можно получить с помощью одного лекарственного препарата. Комплексная программа обязательно должна включать оздоровительные мероприятия, регулярные занятия дыхательной гимнастикой, физической культурой. Больному следует привить активную позицию в борьбе с бронхиальной астмой, которая - может быть преодолена лишь при проведении общеоздоровительных мероприятий.

У этой категории больных важно проводить противорецидивные курсы лечения в течение лета и ранней осенью, учитывая, что в осенне-зимний сезон они особенно плохо себя чувствуют, болезнь часто обостряется. Противорецидивная терапия включает физическую активность, возрастающий объем дыхательных упражнений и проведение иммуностимулирующей терапии.

Имуностимуляторы назначают для повышения резистентности к вирусно-бактериальным заболеваниям дыхательных путей. Накоплен положительный опыт по проведению противорецидивных курсов лечения при помощи полисахаридных комплексов (пирогенал, продионозан). Иногда используют аутовакцины, полученные из микроорганизмов мокроты. Некоторое распространение

получают гетеровакцины, которые готовят по новой технологии. Они стали лучше переноситься больными. С этой же целью применяют иммуностимулятор декарис.

При проведении этих мероприятий следует также учитывать, что именно при инфекционной форме бронхиальной астмы особенно уязвим мукоцилиарный клиренс. Бронхиальный секрет имеет тенденцию к высоким вязкостным характеристикам, задерживается в просвете бронхов, вызывает их обтурацию. Аэродинамические и мукоцилиарные нарушения лежат в основе возобновляющихся воспалительных процессов в бронхиальных путях, поэтому актуальны мероприятия, направленные на улучшение дренажной функции дыхательных путей. Значимость этих мероприятий особенно возрастает в осенне-зимний период. Важны регулярные занятия дыхательной гимнастикой, туалет полости носа и слизистой оболочки ротовой полости утром и вечером. В настоящее время имеется большой арсенал средств, влияющих на вязкостные характеристики мокроты. Врачебный опыт показывает, что при отсутствии непереносимости йода, хороших результатов можно добиться назначением йодистых растворов. Все большее распространение получают прописи, содержащие лекарственные растения. Грудной сбор обычно рекомендуют принимать 2—3 раза в день в виде отвара или настоя. Необходимым условием является прием лекарства утром перед утренней дыхательной гимнастикой и вечером перед сном. В это время особенно снижается дренажная функция бронхиальных путей. Можно использовать также патентованные отхаркивающие средства.

При выборе бронхоспазмолитических средств следует исходить из того, что наибольшего эффекта удастся добиться, используя комбинированные препараты, содержащие симпатомиметики и атропиноподобные вещества (бе-родуал). Довольно широко используют производные ксантиновой группы, применяют теofilлин пролонгированного действия. При назначении бронходилатирующих препаратов желателен предварительное тестирование и определение индивидуально хорошо переносимых бронходилататоров. Всегда следует соблюдать осторожность, избегая передозировки бронхорасширяющих средств, которые обладают кардиотоксическим свойством. В связи с этим перспективны препараты, эффекты которых основаны на потенцировании, что позволяет снизить однократную дозу каждого препарата. Можно сочетать сальбутамол и бекло-ид или платифиллин, чтобы достичь эффекта потенцирования.

При обострении инфекционной формы бронхиальной астмы необходимо противовоспалительное лечение, в некоторых случаях назначают глюкокортикостероиды. Обычно при паренхиматозных воспалительных процессах, например при крупозной пневмонии или долевых пневмониях другого генеза, бронхиальная астма обостряется реже. Вместе с тем вялотекущие воспалительные процессы, вирусные заболевания дыхательных путей, грибковые поражения обычно приводят к резкому обострению бронхиальной астмы. Аналогично способствуют обострению астмы лекарственные пневмонии, которые все чаще стали встречаться в практической деятельности врача. Все это определяет трудности выбора противовоспалительной терапии.

Антибиотики и сульфаниламидные препараты назначают этой группе больных, однако действие их чаще бывает сомнительным — вялотекущий воспалительный процесс с трудом поддается лечению противовоспалительными средствами. Более того часто можно наблюдать увеличивающуюся эозинофилию, учащающиеся приступы удушья и как следствие аллергической реакции ухудшение состояния больного, повышение доз бронходилатирующих препаратов. Лекарственные аллергические реакции иногда имеют еще более выраженный характер, существенно ухудшая течение бронхиальной астмы. В этот период положительных результатов можно достичь, применив сочетанную терапию антибактериальными средствами и полисахаридными комплексами (пирогенал, продигиозан). Назначая полисахаридные комплексы, можно вызвать непродолжительный период обострения инфекции у этих больных. Это закономерный процесс, но сочетанное применение их с антибиотиками повышает противовоспалительную активность последних.

На этом этапе показано назначение средств, пассивно повышающих противинфекционный иммунитет. Все большее внимание стали привлекать иммуноглобулины. Помимо пассивного

действия на иммунитет, они также обладают свойством блокировать аллергические реакции. Однако их всегда назначают с предосторожностью, так как они являются белковыми препаратами и потенциально могут вызывать аллергические реакции.

Глюкокортикоиды. До назначения гормональных препаратов можно прибегнуть к пробному лечению инталом или задитеном. У некоторых больных противоаллергические средства позволяют добиться хороших результатов. Однако при наличии длительного удушья или постоянной довольно выраженной бронхиальной обструкции и малой эффективности бронхоспазмолитиков необходимо назначать глюкокортикоидные препараты.

Кортикостероиды назначают в дозах, способных обеспечить клинический эффект. Если больной бронхиальной астмой ранее не получал гормональные препараты, то начальная доза преднизолона 20—25 мг оказывается достаточной. Повторное назначение кортикостероидов всегда решается индивидуально и при анализе предшествующего опыта лечения. Целесообразно использовать интермиттирующие схемы лечения, что позволяет уменьшить побочные эффекты и снизить степень зависимости от кортикостероидов.

С первого дня лечения кортикостероидами необходимо следить за побочными реакциями. К ранним побочным реакциям относятся быстрое увеличение массы тела, повышение АД, уровня сахара в крови, изменения психоэмоциональной сферы. Продолжительность терапии решается индивидуально, но уменьшать и тем более отменять гормональные средства при отсутствии стабильного улучшения нецелесообразно. Наступающее обострение всегда тяжелее предыдущего. Больные, которым начали проводить лечение кортикостероидами, должны быть взяты на диспансерное наблюдение, чтобы обеспечить стабильное течение болезни и предотвратить побочные реакции.

Лечение этой формы бронхиальной астмы особенно отличается полипрагмазией. Не следует отказываться от иглорефлексотерапии, которая не противопоставляется другим методам, но может быть ценной составной частью в комплексной терапии бронхиальной астмы. Этот вид лечения позволяет добиться седативного эффекта, усилить действие бронхоспазмолитиков и снизить зависимость организма от доз кортикостероидов, улучшить отхождение мокроты.

Хорошие результаты дают гемосорбция, плазмаферез, позволяющие ослабить аллергические реакции, устранить побочные эффекты, возникающие от проводимой медикаментозной терапии. В настоящее время осуществляются попытки специфической иммуносорбции, которая более приемлема для аллергической формы болезни.

Большое значение следует придавать профессиональной ориентации. При таких профессиях, как шахтер, каменщик, ткачиха, меховщик и другие, трудно добиться положительных результатов в лечении, если не будут изменены условия труда больных.

При этой форме болезни особое внимание уделяется психической реабилитации больных, так как болезнь затрагивает все формы жизнедеятельности человека (работа, семья, быт, увлечения, деторождение).

Лечение больных аспириновой (простагландиновой) астмой. Определенные трудности возникают у больных бронхиальной астмой, сочетающейся с непереносимостью НСПП. Самостоятельной проблемой являются рецидивы полипозных разрастаний в полости носа. В ряде случаев отмечается резкое обострение бронхиальной астмы вскоре после оперативного вмешательства (полипотомия). Провоцирующим фактором могут быть пищевые продукты, содержащие салицилаты, из медикаментозных средств — НСПП. У некоторых больных, кроме приступов бронхиальной астмы, наблюдаются при этом крапивница, отек Квинке, реже анафилактический шок.

При лечении больных, страдающих аспириновой астмой, большое значение имеет предупреждение поступления в организм НСПП. С большим необходимо обсудить его пищевые привычки, ориентировать его на ведение пищевого дневника. Следует избегать приема некоторых фруктов и овощей (огурцы, картофель, томаты, виноград, цитрусовые, клубника, земляника, малина). Могут быть выявлены и другие продукты питания, оказывающие провоцирующее влияние на обострение болезни. Особенно четкой должна быть рекомендация по приеме медикаментозных средств. Не следует забывать, что многие комбинированные препараты, предназначенные для лечения бронхиальной астмы (теофедрин, антастман), содержат НСПП. Врачи скорой помощи, стоматологи, оториноларингологи часто допускают ошибку, назначая этому контингенту больных барал-гин, анальгин и близкие к ним средства. У этой группы больных бронхиальной астмой необходимо чрезвычайно тщательно относиться к рекомендациям пищевых продуктов и лекарственных средств. Больной должен быть обстоятельно инструктирован о продуктах и лекарствах, которых ему следует избегать.

Выбор бронходилатирующих препаратов проводится по общепринятым правилам. Необходимо избегать назначения многокомпонентных средств с включением седатив-ных, иногда антигистаминных препаратов. Исключается назначение НСПП. У этих больных можно провести пробное лечение инталом, задитеном, но эффективность их чаще невелика. При тяжелом течении болезни с частыми рецидивами возникает вопрос о целесообразности кортико-стероидной терапии, которая у больных аспириновой астмой проводится также с большой осторожностью. Не всегда прост индивидуальный подбор гормонального препарата. Предпочтение отдается метилпреднизолону (урбазон, ме-типред). Гормональную системную терапию целесообразно сочетать с ингаляционным введением кортикостероидов (беклометазон). Гормональная терапия не ликвидирует непереносимость НСПП у этих больных. В связи с этим диетические и медикаментозные ограничения остаются в силе и при приеме кортикостероидов. Больные аспириновой астмой склонны к ранним проявлениям лекарственной непереносимости и быстрому развитию побочных реакций при гормональной терапии. В качестве резервной терапии при развитии выраженной стероидозависимости, появления ятрогенных синдромов (остеопороз, диабет, васкулиты и т. д.) можно рассматривать такие методы лечения, как гемосорбция, терапия кальцитрином. Кальцитрин положительно влияет не только на обмен кальция в костях, но и на тонус гладкой мускулатуры бронхов.

В некоторых случаях можно использовать эффект десенсибилизации. С этой целью назначают небольшие дозы салицилата натрия (1—2—3 мг/сут) в течение нескольких месяцев. Однако для такого лечения необходима специальная подготовка больного. Следует провести санацию дыхательных путей, добиться периода ремиссии. При обострении бронхиальной астмы назначать салициловые препараты не следует. Отсутствуют четкие рекомендации по сочетанию терапии кортикостероидными препаратами и салициловой кислотой. Важным условием является психологическая готовность больного к длительной терапии, четкое соблюдение доз салициловой кислоты, диеты. При назначении более высоких доз отмечается ухудшение состояния. Этот способ лечения достаточно эффективен и позволяет преодолеть непереносимость

Лечение при астме пищевого генеза начинается с диагностического этапа. Одним из наиболее важных критериев в диагностике этой формы болезни является положительное влияние голодания, назначаемого на 3—5 дней. Обычно по истечении первых суток улучшается дыхание, больные резко сокращают число ингалируемых симпатомиметиков или совсем перестают ими пользоваться. Далее диагностический и лечебный этапы идут параллельно: с введением очередного пищевого продукта решается вопрос его аллергенности для больного и необходимости элиминировать или включать в безаллергенную диету. Основной задачей является определение того круга пищевых продуктов, которые следует исключить из употребления. Обычно эта задача бывает посильной, когда таких продуктов немного (1 — 2). Гораздо сложнее добиться выполнения врачебных предписаний, когда число их превышает 3—4 и более. Отдаленные результаты свидетельствуют о достаточной эффективности (свыше 50—60%) при соблюдении элиминационных диет.

Бронходилатирующие препараты подбирают индивидуально по общим принципам. При астме пищевого генеза, особенно в тех случаях, когда по разным причинам проведение элиминационных диет не удается, возникает вопрос о медикаментозной терапии. Определенные успехи достигнуты с использованием интала в капсулах, принимаемого внутрь. Интал можно заменить задитеном. В тяжелых случаях бронхиальной астмы назначают кортикостероиды. Следует помнить, что у этих больных астма часто сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта, поэтому гормональные препараты могут оказывать отрицательное влияние на течение заболеваний желудка, желчевыводящих путей и кишечника. Предпочтение отдают ингаляционно назначаемым кортикостероидам (беклометазон).

В последние годы стали применять энтеросорбенты при различных патологических состояниях (азотемия, гиперлипидемия, печеночная недостаточность). Описаны положительные результаты и при бронхиальной астме пищевого генеза. Энтеросорбент принимают каждый раз после еды. Аллергические реакции, возникающие при астме пищевого генеза, уменьшаются при назначении ферментных препаратов (фестал, панзинорм). Однако всегда следует помнить, что входящие в их состав протеолитические ферменты сами могут вызывать аллергические реакции.

Лечение при астме физического усилия. Программа лечения включает методы физической реабилитации, бронходилатирующие препараты; в последние годы стали использовать антагонисты кальция. Больным астмой физического усилия показаны физические упражнения, дыхательная гимнастика. Иногда этим больным назначают анти-оксиданты (витамин Е и др.), добиваясь положительного-лечебного эффекта. Бронходилатирующие препараты подбирают индивидуально, предпочтение отдают б₂-стимуля-торам (беротек, сальбутамол, тербуталин), которые применяют в ингаляциях. Следует избегать более 4 ингаляций в день.

Антагонисты кальция (коринфар, адалат, изоптин) способны увеличить толерантность к физической нагрузке.

Гормональные препараты эффекта не дают, при астме физического усилия они противопоказаны. Остается неясным вопрос о сочетанной терапии инталом, задитеном и группой антагонистов кальция, учитывая их способность влиять на обмен кальция на уровне мембран клеток.

Лечение при стероидозависимой астме. Наиболее характерными чертами болезни являются зависимость ее течения от приема кортикостероидов и появление ятрогенных признаков. Для стероидозависимой астмы характерно развитие синдрома Иценко—Кушинга, стероидного васкулита, сахарного диабета, остеопороза и других расстройств. Лечебная программа должна включать оценку проводимой кортикостероидной терапии, характер и выраженность побочных эффектов. При оценке этой терапии важно провести анализ длительности, выбора гормональных препаратов и их переносимости. Наиболее рациональна интермиттирующая схема приема кортикостероидов. Назначение кортикостероидов в ингаляциях сочетают с приемом их внутрь. В некоторых случаях используют препараты АКТГ. Однако при длительной терапии они не дают стойкого эффекта и, как правило, плохо переносятся больными.

Важным принципом терапии является стремление уменьшить поддерживающие дозы кортикостероидов. Иногда снижение дозы преднизолона или его аналогов на 5 мг позволяет добиться уменьшения выраженности побочных явлений. Необходимо помнить, что переход на более щадящие схемы терапии кортикостероидами возможен при коррекции метаболических нарушений. В связи с этим при изменении схемы лечения гормональными препаратами необходимы индивидуальная оценка метаболических расстройств и их коррекция. Так, большое значение имеют компенсация стероидного диабета, коррекция белкового обмена.

Большого внимания заслуживает диагностическая оценка нарушенного обмена кальция. Одним из начальных и прогностически грозных признаков является стероидный остеопороз. Его развитие

связано с нарушением обмена кальция, кальцитонина и паратиреоидина. При остеопорозе назначают препараты кальция (глюконат кальция по 1,5—2 г/сут) с последующим введением кальцитонина (кальцитрин) по 3—5 единиц 2—3 раза в неделю, на курс лечения 45—60 единиц. При назначении препаратов кальция и кальцитрина уменьшаются оссалгии, отмечается регрессия васкулита и удается снизить поддерживающую дозу кортикостероидов.

Кальцитрин положительно влияет на тонус гладкой мышцы бронхов, уменьшая выраженность бронхиальной обструкции. Корректирующая терапия препаратами кальция и кальцитрином при стероидозависимой форме бронхиальной астмы позволяет уменьшать зависимость от кортико-стероидных препаратов, решать вопросы лечения и профилактики стероидного остеопороза.

В лечебную программу необходимо включать методы, направленные на предотвращение стероидного васкулита. Безусловно, это в большой степени зависит от доз, вида и схемы приема гормональных препаратов. Перевод больных на более щадящие схемы лечения позволяет также решать проблему лечения васкулитов. Лечение кальцитрином и препаратами кальция часто дает положительный эффект. С этой же целью назначают аскорутин, аскорбиновую кислоту. Иногда хорошие результаты получают при назначении средств, обладающих антибрадикинин-новой активностью (ангинин, продектин). Назначают их курсами в течение месяца по 2—3 раза в год.

Благоприятно действуют на стероидозависимые формы бронхиальной астмы гемосорбция, плазмаферез, плазмо-сорбция. Иногда проводят несколько сеансов экстракорпоральных методов лечения, чтобы добиться хороших и стойких результатов.

В лечебной программе стероидозависимых больных бронхиальной астмой большое значение имеет оценка углеводного обмена. При развитии стероидного диабета назначают сахаропонижающие средства, а в более тяжелых случаях инсулин. Течение диабета зависит от используемой дозы гормонального препарата, однако важно учитывать и другие факторы, которые могут способствовать гипергликемии. При всей сложности лечения этих больных следует избегать назначения большого количества медикаментозных средств, учитывая их склонность к побочным эффектам. Следует стремиться к индивидуальной оценке состояния этих больных и выбору наиболее важных медикаментов.

Ингаляционная терапия у больных астмой. Этот вид терапии довольно широко используется при лечении больных острыми и хроническими неспецифическими заболеваниями легких. При бронхиальной астме особенно важно индивидуализировать этот вид лечения. Ингаляционная терапия наиболее часто применяется при сочетании бронхиальной астмы с вирусно-бактериальными и грибковыми поражениями дыхательных путей. Отдельные лекарственные препараты выпускаются в виде дозированных ингаляторов. Так, широко используются симпатомиметики, холинолитики, интал.

Современная аппаратура с использованием ультразвуковых ингаляторов позволяет добиваться мелкой дисперсии лекарственного препарата, автоматического подогрева, обеспечивая хорошие результаты. Однако больные бронхиальной астмой могут исходно плохо реагировать на любой тип ингаляционной терапии. Это обычно связано с гиперреактивностью зон кашлевого рефлекса: глоточного кольца, гортани, трахеи. Поэтому часто приходится предварительно использовать бронхоспазмолитические препараты. Все виды ингаляционной терапии могут быть подразделены на несколько групп в зависимости от фарма-кокинетических свойств препаратов.

Группа секретолитических средств включает 1,5% раствор йодида калия, мукомист, бромгексин. При бронхиальной астме секретолитические препараты показаны, но в ингаляционной форме они часто плохо переносятся, поэтому требуется исходная клиническая проба на переносимость. В некоторых случаях сочетание с симпатомиметиками или холинолитиками позволяет провести ингаляционный курс лечения секретолитическими средствами.

Группа средств, обладающих эффектом секретостати-ков, уменьшает количество бронхиального секрета. С этой целью используют препараты кальция (лактат или глюконо-нат кальция), атропин или его дериват атровент. Последние два препарата применяют так же, как средства бронходилатирующего действия.

К группе средств с антиаллергическим действием относятся антигистаминные препараты (димедрол, супрастин) и кортикостероиды. Некоторые гормональные препараты (триамцинолон, дексаметазон, беклометазон) выпускаются в виде дозированных ингаляторов. Особенно широкое применение в клинике нашел беклометазон. В ультразвуковых ингаляторах чаще используют гидрокортизон, дексаметазон. На ингаляцию расходуется 10—15 мг гидрокортизона или 1 мг дексаметазона.

При лечении рецидивирующих гнойных бронхитов применяют противовоспалительные средства. Антибиотики назначают редко из-за высокого процента аллергических реакций, особенно при использовании пенициллина, стрептомицина, тетрациклинов. Практическое применение находят аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин). Гентами-цин назначают по 10—20 мг на ингаляцию. Антибиотики используют с большими предосторожностями. Из антисептиков назначают риванол, диоксидин, фурацилин. Длительная терапия не рекомендуется, так как есть опасность возникновения медикаментозной пневмонии.

При грибковом поражении назначают леворин, йодид калия. Некоторые виды ингаляционной терапии при бронхиальной астме применяют очень редко. Так, протеолитические ферменты из-за частых тяжелых аллергических реакций назначают редко. При геморрагических бронхитах можно использовать препараты с кровоостанавливающим эффектом (ингаляции глюконата кальция, тромбина).

При вирусных инфекциях используют интерферон. В настоящее время, когда получены иммуноактивные формы интерферона, они вновь стали применяться у больных с вирусной инфекцией дыхательных путей. Интерферон способен вызывать анафилактические реакции, поэтому его следует назначать с большой осторожностью.

Выбор ингаляционной терапии определяется видом нарушений, который встречается у больных бронхиальной астмой. Ингаляции назначают с целью проведения секретолитической, противовоспалительной, противоаллергической терапии. Однако выбор того или иного средства и приема ингаляционной терапии следует всегда строго индивидуализировать, особенно в случаях, когда имеются анамнестические указания на медикаментозную аллергию. В настоящее время широко используют настои, отвары, экстракты лекарственных растений, которые в основном оказывают секретолитическое, бронхомоторное, антисептическое действие. С этой целью назначают экстракт или настой подорожника, ипекакуаны, грудной сбор, грудной эликсир. Используют фитонциды. При проведении фитотерапии следует учитывать аллергологический анамнез, индивидуальную переносимость этой группы средств.

Перспективы лечения

Лечение больных бронхиальной астмой остается одной из наиболее трудных задач в клинике внутренних болезней. Несмотря на значительный прогресс в создании новых противоастматических лекарственных средств, а также в практическом освоении других способов терапии, ведущая роль в успешном лечении принадлежит врачу, который должен обладать профессиональными знаниями и навыками, терпением и обаянием, чтобы поставить точный диагноз, выбрать наиболее рациональное индивидуализированное лечение, убедить больного в необходимости этого лечения и научить его пользоваться лекарственными средствами, т. е. сделать все, чтобы уменьшить страдания и сделать жизнь более полноценной. Там, где организации работы уделяют мало внимания и авторитет врача недостаточен, больные подвержены влиянию слухов, которые то повергают их в уныние и страх

перед неблагоприятным прогнозом или осложнениями лечения, то заставляют бросаться на поиски чудодейственных способов лечения или новых лекарственных препаратов.

В перспективе врачу придется все чаще принимать участие в решении многих проблем своих пациентов, страдающих астмой: выбор профессии и вступление в брак, рождение и воспитание детей, вакцинация и медикаментозная терапия, нагрузка на производстве и организация отдыха, бытовые условия и взаимоотношения в семье.

Благоприятный микроклимат на работе и дома, полноценный отдых и рациональное питание всегда будут существенными компонентами в процессе лечения астмы. Следует специально отметить важность дозирования физической нагрузки и пользу тренировок. Можно рекомендовать больным прогулки, продолжительную ходьбу, езду на велосипеде, плавание. Упражнения со значительной физической нагрузкой обычно не способствуют нормализации нарушенного дыхания у больных бронхиальной астмой. Обучение владеть дыханием и разнообразные виды дыхательной гимнастики должны использоваться практически у всех больных и возможности их далеко не исчерпаны.

Рациональная психотерапия и аутотренинг имеют больше преимуществ в перспективе, чем применение психотропных медикаментов, которые желательны лишь для больных с серьезными психическими нарушениями или в отдельные периоды, когда другие способы лечения становятся неэффективными.

Иглорефлексотерапия может занять прочное место в комплексном лечении бронхиальной астмы.

Возможности специфической гипосенсибилизации при аллергической астме определены довольно точно, и этот метод лечения далее не развивается. Зато все более успешно решается задача предотвращения контакта с аллергенами. Так, больным пыльцевой астмой реальную помощь может оказать регулярный контроль за концентрацией пыльцы различных растений в воздухе: обострение астмы в период цветения можно легко купировать помещением больных в безаллергенную палату.

Определенные перспективы связаны с дальнейшей разработкой иммуносорбции. Методы экстракорпоральной детоксикации — гемосорбция, плазмасорбция, плазмаферез и другие — нашли широкое применение в лечении целого ряда заболеваний, в том числе и аллергических. Новым перспективным направлением следует признать возможность специфической иммуносорбции. Аллергены с помощью химической реакции соединяются с сорбентом и элюируют специфические антитела в процессе перфузии (кровь, плазма). На поверхности сорбента моделируется реакция аллергена и специфического антитела, что обеспечивает достижение ремиссии при бронхиальной астме. Перспективны дальнейшее совершенствование специфической иммуносорбции и создание универсальных сорбентов — иммуносорбентов. Так, например, могут быть использованы моноклональные антитела к иммуноглобулину E.

Из медикаментозных средств более всего привлекает внимание и кажется перспективной группа препаратов, препятствующих дегрануляции тучных клеток и освобождению медиаторов астмы. Первые препараты этой группы — динатриевый хромогликат (интал) и кетотифен (задитен) — уже широко применяются. Главным их достоинством является возможность использования для длительной профилактики приступов астмы с минимальным риском нежелательных реакций организма. Можно ожидать появления новых лекарственных средств этого типа, еще более совершенных.

Бронхоспазмолитики останутся незаменимыми средствами для купирования астматических приступов.

В настоящее время врачи ожидают появления принципиально нового бронхоспазмолитического препарата из группы простагландинов, но технические трудности по его получению пока еще не

преодолены. Снова, более подробно изучаются теофиллин, симпатомиметики и ат-ропиноподобные препараты с целью уточнения особенностей действия и возможности их комбинирования. Созданы и изучаются препараты, содержащие все три брон-хоспазмолитика в оптимальном соотношении. Создается впечатление, что симпатомиметики будут чаще использоваться в ингаляционной и парентеральной формах, препараты теофиллина — внутрь, а холинолитики — только ингаляционно.

Существующие в настоящее время глюкокортикоидные препараты в таблетированной и парентеральной формах позволяют в достаточной степени индивидуализировать лечение и, похоже, не нуждаются в дальнейшем усовершенствовании.

Большие надежды связывают с новым поколением глюкокортикоидных препаратов, которые вводятся ингаляционно. В этом классе препаратов особый интерес представляют производные флунизолида (пультмикорт, бронелид). Они не вызывают грибкового поражения слизистых оболочек, имеют высокий противовоспалительный местный потенциал и в то же время не оказывают системных влияний. Пультмикорт оказался эффективным даже у больных стероидозависимой астмой.

Глюкокортикоидная терапия в будущем предполагает более тщательную коррекцию углеводного, белкового, ли-пидного, электролитного обмена. Особенно важна профилактика стероидного остеопороза и определенные надежды в этом плане связывают с внедрением препаратов кальцитонина.

В последнее время стала активно изучаться противо-астматическая активность антагонистов кальция. Хорошие клинические результаты получены при использовании ни-федипина (коринфар, адалат). Действие верапамила (изоптин) значительно слабее. Антагонисты кальция могут стать препаратом выбора при сочетании бронхиальной астмы с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, но для окончательного суждения необходимо более подробное клиническое и экспериментальное их изучение.

Список литературы

Абросимов В. Н., Прощалькин А. И. К оценке степени обструкции бронхов у больных бронхиальной астмой. — Терх. арх., 1983, № 11, с. 56—59.

Адо А. Д. Социальное и биологическое в проблеме бронхиальной астмы.— Клини. мед., 1982, № 2, с. 4—10.

Булатов П. К. Бронхиальная астма. — Л.: Медицина, 1964. — 326 с.

Вотчал Б. Е., Шнейдер М. С. Оценка современных методов исследования бронхиальной проходимости в клинике. — Клини. мед., 1959, № 3, с. 9—17.

Зильбер Е. А., Шунько Б. Е. Кривая поток — объем максимального выдоха при изучении обструктивных заболеваний легких. — Тер. арх., 1981, № 3, с. 87—91.

Калганова Л. Я., Даниляк И. Г., Зингер Е. О., Гуляева Ф. Е. О функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой по данным общей плетизмографии тела. — Тер. арх., 1978, № 12, с. 56—59.

Канаев Н. И., Орлова А. Г. Методика и диагностические возможности спирографического исследования. — В кн.: Функциональные методы исследования дыхания в пульмонологической практике. — Л.: Медицина, 1976, с. 17—23.

- Канаев Н. И. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания. — В кн.: Руководство по клинической физиологии дыхания./Под ред. Н. Н. Канаева, Г. Г. Шика. — Л.: Медицина, 1980.
- Комаров Ф. П., Даниляк И. Г. Подходы к лечению больных бронхиальной астмой. — Терх. арх., 1978, № 3, с. 9—13.
- Кузнецова В. К. Механика дыхания. — В кн.: Руководство по клинической физиологии дыхания./Под ред. Н. Н. Канаева, Г. Г. Шика. — Л.: Медицина, 1980.
- Путов Н. В., Бобков А. Г., Капаев Н. Н. и др. Руководство по пульмонологии./Под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева. — Л.: Медицина, 1978. — 504 с.
- Частная аллергология./Под ред. А. Д. Адо. М.: Медицина, 1976. — 511 с.
- Arborelius M. Flow — volume measurements with a spirometer. Results from healthy children. — Lung, 1980, vol. 157, p. 201—208.
- Benson M. K. Bronchial hyperreactivity. — Brit. J. Dis. Chest, 1975, vol. 69, p. 227—239.
- Bronchial asthma: principles of diagnosis and treatment/Ed. by M. E. Gershwin. Grunig and Straiten. New York, 1981. — 456p. Cropp G. S. A. The Exercise bronchoprovocation test: Standardization of procedures and evaluation of response.—J. Allergy Clin. Immunot., 1979, vol. 64, p. 627—633. Findeisen D. G. R. Asthma bronchiale. — Berlin, Volk und Gesundheit, 1976, 311 S. Knudson K. J., Statin R. C., Lebowitz M. D., Bunrows B. The Maximal Expiratory Flow-volume Curve. Normal Standards, Variability and Effects of age. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1976, vol. 113, p. 587—600. McAllen M. K., Assem E. S. K., Maunsell K. House dust mite asthma. Results of challenge tests on five criteria with D. pteronyssines. — Brit. med. J., 1970, vol. 2, p. 501. McFadden E. R. Beta₂ receptor agonist: metabolism and pharmacology. — J. Allergy Clin. Immunol., 1981, vol. 68, p. 91—97. McFadden E. R., Linden D. A. A Reduction in maximum mid-expiratory Flow Rate. A Spirographic manifestation of small airway disease. Amer. J. Med., 1972, vol. 52, p. 725—737. Morris J. F., Koski A., Breese J. D. Normal Values and Evaluation of Forced And-expiratory Flow. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, vol. 111, p. 755—762. Nadel V. A., Tierney D. F. Effect of a Previous Deep Inspiration on Airway Resistance in Man. — J. Appl. Physiol., 1961, vol. 16, p. 717—719. Orehek J., Gdardard P., Grimaud Ch., Charpin J. Effect of maximal respiratory manoeuvres on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people, — Brit. med. J., 1975, vol. 1, p. 123—125. Pride N. B. The Assessment of airflow obstruction. Role of measurement of airways resistance and of test of forced expiration — Brit. J. Dis.

Chest, 1971, vol. 65, p. 135 — 169. Ruppel G. Manual of pulmonary function testing, 2 ed. St. Louis: Mosby,

1979. — 162 p.

Science and medicine of exercise and sports/Ed. W. R. Johnson, E. R. Buskirk. Harper and Row, 1974, p. 125. Zeck R. T., Solliday N. H., Celic L., Cugell D. W. Variability of the volume of isoflow. — Chest, 1981, vol. 79, p. 269—272.