

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 1**

**Рецензия доцента, КМН кафедры внутренних болезней № 1
Верещагиной Татьяны Дмитриевны на реферат ординатора первого года
обучения по специальности Терапия Ефремова Никиты Сергеевича по теме
«Бронхиальная астма».**

Бронхиальная астма - хроническое заболевание лёгких, поражающее людей всех возрастных групп. Оно может протекать в виде единичных, эпизодических приступов либо иметь тяжёлое течение с астматическим статусом и летальным исходом.

Целью данного реферата является рассмотрение врачом – ординатором данных об этиологии, патогенезе и клинических особенностях бронхиальной астмы. Реферат соответствует всем требованиям, тема раскрыта в полном объеме, информация актуальна.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения по специальности Терапия:

Оценочные критерии	Положительны й/отрицательн
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Дата: 2005-19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

[Handwritten signatures]

№	Наименование	Подпись
1	...	*
2	...	*
3	...	*
4	...	*
5	...	*
6	...	*
7	...	*
8	...	*
9	...	*

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 1**

Проверила КМН, доцент Верещагина Т.Д.

Реферат

Бронхиальная астма.

**Выполнил врач – ординатор терапевт 1 года
Ефремов Н.С.**

Красноярск, 2019 г.

Несмотря на научные достижения в области этиологии и наличие новых лекарственных средств, заболеваемость и смертность от бронхиальной астмы постоянно возрастают.

За период 1990-1994 гг. заболеваемость бронхиальной астмой совокупного населения возросла на 34% и в 1994 г. составила 405 случаев на 100000 населения, а летальность – 3,8 случая на 100000.

Катастрофическое загрязнение окружающей среды также способствует повышению заболеваемости. В Запорожье и Днепропетровске, например, выброс в воздух вредных веществ составляет 80 тонн на душу населения ежегодно. Высокая заболеваемость отмечается в Виннице, Крыму, Херсоне.

Наследственная предрасположенность у детей астматиков, которая, по данным специалистов разных стран, колеблется от 30% до 80% и выше, позволяет составить неутешительный прогноз на будущее.

Бронхиальная астма (от греческого *astma* – тяжелое дыхание, удушье) – заболевание человека, известное с древних времен. Упоминание об астме найдены у Гомера, Геродота, Гиппократы, Галена и Цельса.

Классическое описание клинических проявлений бронхиальной астмы, которое мало чем можно дополнить в настоящее время, было дано Г.И. Сокольским более 100 лет назад. По мере наблюдения и практического изучения бронхиальной астмы предлагался ряд более или менее обоснованных теорий этиологии и патогенеза, большинство из которых, как это обычно бывает в науке, представляло собой «кусочек истины», но не могло объяснить всю сложность болезни со всеми её вариантами. Так, Laënnec (1825), М. Я. Мудров (1826) и А. Родосский (1863) объясняли астматический приступ спазмом бронхов, вызванным нервными импульсами, и расценивали, таким образом, заболевание астмой как невроз.

Г. И. Сокольский (1838) и позднее Curschman (1883) и Leyden (1886) обращают внимание на воспалительный процесс («катар») бронхов, считая его причиной развивающейся впоследствии астмы. Wintrich (1864) связывал приступ астмы со спазмом мышц диафрагмы. Наконец, в начале XX века почти одновременно Е. О. Манойлов, Н. Ф. Голубов и Meltzer предложили аллергическую теорию бронхиальной астмы.

Основанием для этой теории послужило определённое сходство клинических проявлений астмы у человека и картины анафилактического шока у морских свинок.

Дальнейшее изучение астмы с позиции аллергической теории оказалось весьма плодотворным, привело к созданию теории этиологии и патогенеза отдельных форм этого заболевания и дало практике весьма действенные методы лечения. Русские клиницисты М. В. Черноруцкий, М. П. Кончаловский, Н. Д. Стражеско и др. уделяли много внимания аллергическому механизму бронхиальной астмы. Большое значение они придавали различным аллергенам неинфекционного и инфекционного происхождения в качестве этиологических факторов различных форм этого заболевания. Большое значение в развитии

отечественной науки о бронхиальной астме имеют работы П. К. Булатова и его сотрудников, а также П. Н. Юренева, Б. Б. Когана и др. И тем не менее до настоящего времени проблема бронхиальной астмы является, по-видимому, наиболее сложной, далеко недостаточно изученной и требует самого пристального внимания среди многочисленных проблем практической аллергологии.

Необходимо учитывать, что раннее лечение больного аллергологом может привести к значительному улучшению или полному выздоровлению примерно в 80% случаев, тогда как более позднее вмешательство обеспечивает хорошие результаты менее чем в 50% случаев.

Однако трудности в разрешении проблемы астмы не сводятся только к организационным вопросам. Даже при обеспечении возможности специализированной аллергологической помощи в полном объёме далеко не во всех случаях аллерголог может с уверенностью гарантировать успех лечения. Причиной этого являются прежде всего сложность этиологии и патогенеза заболевания, вариабельность их от случая к случаю, отсутствие общепринятых, научно подтверждённых трактовок некоторых деталей патогенеза и в связи с этим разногласия в оценке ряда методов терапии, в частности, специфической гипосенсибилизации бактериальными аллергенами.

Таким образом, все теоретические и практические попытки выработать определённые рекомендации для профилактики и лечения бронхиальной астмы привели прежде всего к выводу о полиморфизме проявлений этого заболевания. Отсюда ряд зарубежных учёных оценили астму как синдромное понятие.

В соответствии с определением А. Д. Адо и П. К. Булатова бронхиальную астму следует считать аллергическим заболеванием, обязательным признаком которого является удушье, вызываемое бронхоспазмом, гиперсекрецией и отёком слизистой оболочки бронхов. Различные варианты этого заболевания имеют сходную клиническую черту – экспираторную одышку, протекающую более или менее приступообразно, связанную с диффузным нарушением бронхиальной проходимости и сопровождающуюся характерной аускультативной картиной в виде удлинения выдоха и наличия сухих хрипов. Эти клинические проявления, вариабельные сами по себе, имеют во всяком случае в начальном периоде болезни аллергический патогенез. Иногда в клинике встречаются проявления, внешне близкие таковым при бронхиальной астме, но не связанные с аллергическим процессом в тканях бронхиального дерева. Такие случаи могут быть отнесены к группе астмоидных синдромов. Примером может быть рефлекторный бронхоспазм при раке бронха или инородном теле, бронхоспазм при карциноидном синдроме.

Множественность причин заболевания и необходимость их выявления для назначения целенаправленной этиотропной терапии с давних пор ставили перед врачами вопрос о необходимости классификации, основанной на этиологическом принципе. Однако процесс создания такой классификации оказался на редкость

затяжным и сложным, так что и по настоящее время не существует общепринятой классификации.

Наибольшее распространение за рубежом получила классификация, предложенная Rackemann в 1918г. Автор предлагает деление бронхиальной астмы на две группы: extrinsic (экзогенная, происходящая извне) и intrinsic (эндогенная, обусловленная внутренними факторами). К первой группе он относит те случаи, в которых заболевание вызывается экзогенными неинфекционными аллергенами, ко второй – случаи, обусловленные наличием хронического инфекционного процесса в бронхиальном дереве, очагов хронической инфекции (синусит, тонзиллит), а также рефлексорные формы бронхоспазма при полипозе носа, инородных телах и опухолях бронхиального дерева и, наконец, так называемую психосоматическую форму астмы.

А. Д. Адо и П. К. Булатов предложили следующую классификацию бронхиальной астмы. Согласно этой классификации, бронхиальная астма может быть разделена на инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую). Не исключается возможность, что на каком-то этапе развития atopической бронхиальной астмы присоединяется инфекционная аллергия и при инфекционной бронхиальной астме происходит вторичная сенсibilизация неинфекционными аллергенами, т. е. «атопическая + инфекционно-аллергическая астма» и наоборот. По стадии заболевания каждая из форм подразделяется на:

1. предастму. К этой стадии могут быть отнесены различные формы аллергических поражений носа и придаточных пазух, острые, затяжные и хронические заболевания бронхов и лёгких, при которых при клиническом и аллергологическом обследовании могут быть выявлены признаки сенсibilизации;

2. стадию приступов, которые могут быть различной силы – лёгкие, средней тяжести и тяжёлые;

3. стадию астматических статусов, под которыми понимаются тяжёлые длительные состояния экспираторного удушья, сопровождающиеся более или менее выраженной гипоксией и нередко сердечной правожелудочковой недостаточностью. Строгая последовательность этих трёх стадий в развитии заболевания не обязательна. Так, стадия предастмы более чётко обычно определяется у детей. У взрослых же больных она часто выпадает или проходит незамеченной. И, конечно, далеко не все случаи бронхиальной астмы проходят стадию астматического статуса; в частности, при atopической астме статусы вообще встречаются редко.

В 1971г. П. Н. Юрнев с соавторами предложили классификацию, в которой бронхиальная астма делится на болезнь *sui generis* и синдромную. Первую авторы делят по такому же принципу, как и в классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова, на неинфекционно-аллергическую и инфекционно-аллергическую. Вторая включает инфекционную форму «вторичную», т. е. возникшую на фоне предшествующего хронического воспалительного заболевания бронхо-лёгочного аппарата, и варианты без явной связи с аллергией.

Этиология

Оценивая сложность этиологии патогенеза бронхиальной астмы, аллергическая теория не отрицает роли генетических факторов в формировании болезни, отдаёт должное также нейрогенным механизмам и ряду факторов внешней среды, оказывающих существенное влияние на течение болезни. Однако непосредственной причиной, вызывающей начало болезни, её пусковым механизмом она считает аллергическую реакцию, развёртывающуюся в тканях бронхиального дерева. Исходя из этого, этиологическим фактором бронхиальной астмы следует считать тот аллерген (или группу аллергенов), который вызвал эту аллергическую реакцию.

Атопическая бронхиальная астма

К настоящему времени этиологию атопической астмы можно считать относительно хорошо изученной.

Атопическая форма бронхиальной астмы вызывается аллергенами неинфекционного происхождения, относящимися по классификации А. Д. Адо к экзоаллергенам. Соответственно «входным воротам» эти аллергены могут быть разделены на следующие группы.

АСТМОГЕННЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

ингаляционные	энтеральные	парентеральные
Пыльца растений Пыль бытовая и производственная Споры непатогенных грибов Частицы эпидермиса животных и человека Продукты химического производства Лекарства Частицы тел насекомых	Пищевые продукты Лекарства	Лекарства Сыворотки

Общепринято, что наибольшее значение в этиологии бронхиальной астмы у взрослых имеет группа ингаляционных аллергенов. У детей первых лет жизни, по-видимому, большая роль принадлежит пищевым аллергенам.

- Пыльцевую астму, как и поллинозы вообще, вызывает пыльца ветроопыляемых растений, гранулы которых, обладая аллергенной активностью, достаточно малы, чтобы длительно находиться в воздухе и легко переноситься ветром.

Некоторые виды пыльцы имеют общие антигенные свойства, что доказано, в частности, по отношению к пыльце злаковых а также к пыльце амброзии и подсолнечника. Этим может объясняться такой факт, как проявление признаков

заболевания у больного с аллергией к пыльце амброзии в климатической зоне, где амброзия не встречается, но растёт в достаточном количестве подсолнечник.

Химический состав пыльцевых аллергенов в настоящее время активно изучается. В частности, из аллергена пыльцы амброзии методом электрофореза на бумаге получены пептиды, состоящие из трех аминокислот, которые теряли активность при гидролизе. Такие клинические проявления, как конъюнктивит и поражение кожи, считают связанными с действием липоидов, содержащихся в гранулах пыльцы.

- Частицы шерсти и эпидермиса (перхоть) животных и человека обладают выраженным антигенным действием. Бронхиальная астма от «запаха лошадиного пота» - одна из первых форм атопической астмы, описанных в литературе.

Практически все домашние и лабораторные животные могут быть источником сенсибилизации при бронхиальной астме.

Сравнительно редкие случаи «аллергии к человеку» (к жене, к мужу), вероятно, связаны с сенсибилизацией эпидермальными аллергенами этого человека.

- Способность лекарственных веществ вызывать бронхиальную астму-факт, очень давно известный в клинической практике.

Способность ацетилсалициловой кислоты анальгетиков пиразолонового ряда вызывать или провоцировать бронхиальную астму обычно тяжелого клинического течения хорошо известна.

Большинство исследователей отмечают, что лекарства сравнительно редко являются единственной или основной причиной бронхиальной астмы. В таких случаях речь идёт, как правило, о профессиональной сенсибилизации ингаляционным путём медицинских работников, рабочих фармацевтических заводов и фармацевтов.

- В настоящее время мнения в отношении роли пищи как астмогенного аллергена очень разноречивы. Особенно это относится к бронхиальной астме у взрослых. При детской бронхиальной астме на долю пищевой аллергии, несомненно, приходится довольно значительный процент случаев. Считается, что пищевая аллергия может быть причиной многих клинических проявлений атопического характера, однако практически наиболее часто с ней связаны мигрень, крапивница, отёк Квинке и гастроинтестинальные синдромы.

Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма

Проблемы этиологии и патогенеза инфекционно-аллергической бронхиальной астмы является, пожалуй, наиболее трудной и наименее разрешенной из всех проблем клинической аллергологии.

В понятие инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, как и неинфекционно-аллергической входит группа вариантов заболевания, различающихся этиологическими факторами и ответом организма на причинно-

значимый микробный аллерген. Многообразие состава флоры бронхов и видов индивидуальной чувствительности к отдельным её представителям затрудняет объективную оценку их сенсibiliзирующей активности. Бактериологическое изучение мокроты и бронхиального секрета больных показало, что многие представители микрофлоры нижнего дыхательного тракта могут обитать в слизистой оболочке зева и носа, в том числе и у здоровых лиц.

Большинство исследователей полагают, что в норме бронхи стерильны благодаря весьма высокой бактерицидной активности секрета слизистой оболочки. При заболеваниях органов дыхания защитные функции слизистых оболочек резко снижаются и микроорганизмы, обитающие в ротовой полости, попадают в бронхи. Так, наряду с патогенными микроорганизмами (клебсиелла, гемофильная палочка) в них обнаруживается до 13-14 условно-патогенных нейссерий, стафилококки, стрептококки, дрожжеподобный грибок рода *Candida* и др.

Исследования показывают, что сенсibilизация к условно-патогенным микроорганизмам играет важную роль в развитии респираторно-аллергических заболеваний, в частности БА,

Была определена чувствительность больных к каждому из микроорганизмов, обитающих на слизистой бронхов. Из 14 видов аутовакцин, изученных в кожных и ингаляционных тестах, наибольшую активность обнаружили вакцины из стафилококка и нейссерии. Повышенная кожная чувствительность отмечена у 44,2% больных к непатогенным нейссериям и у 40,7% - к стафилококку.

Патогенез

По классической концепции, главный механизм БА – выделение бронхоактивных медиаторов из тучных клеток и базофилов под влиянием специфического антигена. Вместе с тем долго бытовавший прямолинейный взгляд на atopическую астму как на болезнь, связанную исключительно с иммуноглобулинами Е, специфическими антигенами (аллергенами) и тучными клетками, становится достоянием истории.

К тому же, по международной статистике, семейную гиперчувствительность к аллергенам, или собственно atopию, удаётся выявить не более чем у 25% взрослых, страдающих БА.

Постепенно выяснилось, что в развитии астмы участвуют как тучные клетки/базофилы, так и другие клеточные системы. Все они в той или иной мере отвечают за спазм гладкой мускулатуры, образование слизи, кашель, нарушение проницаемости капилляров и другие симптомы. Если тучные клетки (базофилы) детерминируют главным образом ранний ответ при БА, который проявляется в виде бронхоспазма на специфический антиген, то механизмы позднего ответа

намного сложнее. В его основе лежит стойкая закупорка, или обструкция, бронхов. Она связана в свою очередь с врожденной гиперреактивностью бронхов (ГРБ), которая раскрывается в условиях хронического воспаления дыхательных путей. Не случайно, что в фазе позднего ответа любое обострение хронического воспаления, чем бы оно ни вызывалось (скажем, той же респираторной инфекцией, химическими раздражителями, резким перепадом температур, гиперемией при интенсивной физической нагрузке или эмоциональном стрессе), может спровоцировать приступ астмы. Начнем с раннего ответа, главным виновником которого являются тучные клетки и их кровяные аналоги - базофилы. В легких здорового человека содержится от 1 до 7 млн тучных клеток на 1 г ткани. При БА их число может возрасти. Они располагаются в разных местах: под базальной мембраной альвеол, по ходу кровеносных сосудов и желез, среди мышечных волокон, в межальвеолярных септах, в просвете бронхов и альвеол.

Большинство исследователей склоняются к тому, что у человека "родители", или клетки-предшественницы тучных клеток, так же как и базофилов находятся в костном мозге. Рост тучных клеток регулируется особыми цитокинами, или регуляторными пептидами. К их числу относится прежде всего ИЛ-3, который выделяют Т-клетки под влиянием специфического антигена. По свойствам тучные клетки близки базофилам крови. В то же время они относятся к самостоятельным линиям. В отличие от других лейкоцитов, базофилы практически не покидают кровяное русло, не входят в ткань и не превращаются в тучные клетки. Они живут в крови значительно дольше других лейкоцитов, но не более 2 недель.

Под влиянием стимула из базофилов, так же как из тучных клеток, выделяются гранулы с широким набором биологически активных продуктов, включая медиаторы аллергии. Различают медиаторы гранул и мембран. К гранулярным медиаторам относятся: а) гистамин; б) нейтральные протеазы (калликреиноподобная эндопептидаза, триптаза); в) протеогликаны, содержащие гепарин; г) кислые гидролазы (β -гексозаминидаза, β -глюкуронидаза, β -D-галактозидаза).

Гистамин - классический медиатор атопической БА. Он образуется при декарбоксилировании гистидина. В гранулах гистамин связан с анионными боковыми цепями протеогликанов в тучных клетках и базофилах человека с геперинпротеогликанами. После выделения из клеток гистамин быстро диффундирует в окружающую ткань и в течение нескольких минут попадает в кровь. У здорового человека в 1 мл плазмы содержится до 300 пг гистамина.

Клетки-мишени воспринимают гистамин через особые рецепторы. Через H₁-рецепторы гистамин провоцирует комплекс симптомов БА и других атопий, включая спазм гладкой мускулатуры бронхиол, повышение проницаемости микрососудов, плазморрагию и отек. Раздражая чувствительные нервы кожи, он вызывает зуд. Наряду с этим гистамин ускоряет проведение импульсов через атриовентрикулярный узел и вызывает тахикардию; раздражает афферентные окончания блуждающих нервов в легких, обрывает вдох и

затрудняет выдох, т.е. провоцирует дыхательные расстройства, характерные для БА. Через H₂-рецепторы гистамин усиливает секрецию слизи.

При БА в легких формируются сложные взаимосвязи между тучными клетками и их традиционными "партнерами" по аллергии эозинофилами. В период обострения в крови и мокроте больных, как правило, много эозинофилов. Появились наблюдения, что тучные клетки служат источником хемотаксинов для эозинофилов. К их числу относится активность, связанная с семейством низкомолекулярных пептидов. Они выделяются вместе с гранулами тучных клеток под действием специфического антигена и других раздражителей. Вместе с тем тучные клетки, стимулируя эозинофилы, сами подвергаются стимуляции с их стороны, т.е. при БА в легких одновременно накапливаются тучные клетки и эозинофилы.

В гранулах эозинофилов содержатся цитотоксические вещества, повреждающие клетки. Это - семейство основных белков. К ним относятся эозинофильный катионный белок и главный основной белок. Первый был обнаружен в БАЛ-жидкости астматиков после провокации аллергенами домашней пыли, а второй - в мокроте больных астмой в периоде приступа. Оба белка вызывают слущивание эпителия трахеи *in vitro*, что является одним из характерных признаков астмы.

При atopической астме тучные клетки/базофилы детерминируют специфический бронхоспазм, или ранний ответ. Именно они активируются специфическим антигеном и выделяют массу молекулярных эффекторов атопии, главный из них - гистамин. Секреторная дегрануляция тучных клеток тормозится в тех случаях, когда: а) блокируются каналы, по которым в клетку поступают Ca²⁺, или создаются препятствия для перехода Ca²⁺ из внутриклеточных депо в цитоплазму, б) создаются условия для накопления цАМФ в клетке, в) ингибируется протеинкиназа С, от которой зависят активация генома и включение эффекторных функций клеток. Поэтому ранний ответ сглаживается и даже полностью отменяется препаратами, вызывающими цАМФ в тучных клетках/базофилах. Это - естественные (катехоламины) и фармакологические (изопротеренол, фенотерол и пр.) агонисты β-адренорецепторов или ингибиторы фосфодиэстеразы, защищающие цАМФ от этого фермента. К последним относятся широко применяемые для снятия бронхоспазма тэофиллин, эуфиллин и др. бронхолитики.

В терапии бронхиальной астмы широко применяются тэофиллин и эуфиллин (тэофиллин с 1,2-этилендиамином).

Ксантины тормозят повышенную в периоде приступа БА активность фосфодиэстеразы (ФДЭ), накапливая уровень внутриклеточного цАМФ в гладкой мускулатуре бронхов. Тэофиллин ингибирует ФДЭ как цАМФ в базофилах, так цГМФ, что приводит к уменьшению анафилактического выхода гистамина и релаксации гладкой мускулатуре бронхов.

Эуфиллин, угнетая активность дегидрогиназы простагландина (ПГ) Е, препятствует разрушению ПГЕ, что приводит также к накоплению цАМФ.

Эуфиллин является средством выбора для купирования приступов БА и используется для лечения и длительного предупреждения приступов астмы. У больных БА эуфиллин (аминофиллин) вызывал бронхорасширяющий эффект, прямопропорциональный уровню эуфиллина в сыворотке крови.

Теофиллин и его производные остаются основными средствами лечения острых бронхоспастических состояний.