

УДК616-003.96:[616.995.122.21+616.12-036.12]-07

Г. И. Суханова

## **ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: паразитомоз, адаптация, компьютерная картография, компьютерная дермография.*

Основной областью научных интересов кафедры госпитальной терапии ВГМУ в последние 20 лет является пульмонология. Но еще в 70-е годы автор этой статьи обратила внимание на большую частоту среди жителей Приморья больных с клиникой легочной патологии, сходной с пневмонией, бронхитом и туберкулезом легких, но имевшей ряд особенностей. Главными из них были затяжное рецидивирующее течение с длительной нетрудоспособностью, высокая эозинофилия крови и резистентность к антибиотикотерапии. Около 20% этих больных по много месяцев лечились в противотуберкулезных диспансерах.

Возникло подозрение на паразитарную инвазию — паразитомоз. Затем в эксперименте (совместно с биологом-паразитологом Ю.В. Курочкиным) это было подтверждено, и в 1978 г. впервые опубликованы данные об открытии новой формы заболевания — ларвального (личиночного) паразитомоза (ЛП) человека. Затем клиника ЛП была обстоятельно изучена на материале 248 наблюдений, разработаны критерии диагностики и дифференциальной диагностики, лечение и профилактика. Впервые в стране поставлены серологические реакции для верификации этой формы инвазии, предложена классификация паразитомозов человека [12,13]. В ходе работы дважды (в 1978 и 1987 г.) проводились эпидемиологические обследования населения Приморского края (более 14 тыс. чел.), которые выявили зараженность ЛП у взрослых в 1% и у детей в 3-6% наблюдений.

В монографии «Helmintic Zoonoses», изданной в Токио известным паразитологом I. Miyazaki (1991), при описании паразитомозов животных, вызываемых видом *Paragonimus westermani ichuensis*, сделана ссылка на наши работы 1978 г. по описанию заболевания с названием «ларвальный паразитомоз человека».

Первые морфологические исследования биоптатов от 14 больных в острой фазе ЛП проведены Ю.В. Каминским. В последующие годы на возглавляемой им кафедре патологической анатомии ВГМУ продолжено изучение экспериментального ЛП [6,

12]. Были выявлены все морфологические признаки хронического аллергического воспаления с наличием инфильтратов, содержащих лимфоидно-макрофагальные элементы и эозинофилы. У зараженных метацеркариями парагонимов белых крыс с различными сроками инвазии зарегистрированы альтернативно-экссудативные процессы в плевре, реактивная пролиферация мезотелия с последующим плевросклерозом вплоть до формирования фибропластических узелков. Эти изменения были обусловлены эндогенной реинвазией личинок паразита. Нередко по ходу их миграции формировались макрофагальные узелки типа саркоидных гранул с гигантскими многоядерными клетками, но без очагов некроза. В бронхах развивались реактивные процессы с лимфоидно-плазмноклеточной с примесью эозинофилов клеточной инфильтрацией подслизистого слоя.

Дальнейшее изучение проблемы ЛП в ВГМУ продолжено на кафедре внутренних болезней № 1 С.В. Шитером и И.В. Наумовой, на кафедре детских болезней ФППО — Н.Н. Перельштейн и Т.Н. Апухтиной, на кафедре рентгенологии — Я.М. Сипухиным и Л.И. Сюезовой. Описаны хронические формы этого заболевания, разработаны новые методы лабораторной диагностики. Проведено исследование по влиянию хронической малосимптомной стадии и латентной формы ЛП на здоровье человека. Как при остром, так и в хроническом течении проведено исследование функций ряда систем организма, характеризующих защитно-приспособительные реакции [10]. Была установлена связь высокой частоты интерстициальных изменений в легких у нелеченных больных с хронической гистамин- и серотонинемией, повышение концентрации такого стимулятора коллагенообразования, как (Xj-гликопротеин. Обосновано положение о том, что ЛП — еще одна причина пневмо- и плеврофиброза. Доказана взаимосвязь ЛП и бронхиальной астмы.

По материалам исследований издана монография «Парагонимоз» (Г.И. Суханова, Ю.В. Каминский, 1998) [13]. Монография вызвала высокий интерес среди зарубежных коллег, она была переведена на китайский язык и в 2001 г. вышла в издательстве Харбинского государственного университета.

С середины 80-х годов XX века основное направление научной работы кафедры госпитальной терапии ВГМУ развивалось в рамках мало меняющейся темы: «Общие закономерности адаптационно-приспособительных реакций организма у рабочих с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и у практически здоровых лиц разных профессий».

В 1932 г. Уолтер Кэннон ввел термин «гомеостаз», понимая под ним относительное динамическое постоянство внутренней среды организма. В его основе лежит автоматическая саморегуляция — результат совершенствования приспособительных реакций в процессе эволюции. В ходе изучения механизмов защитно-приспособительных реакций была установлена их неспецифичность на разные по качеству

раздражители [1, 2, 4, 5, 8, 11]. Оказалось, что наиболее полно судить о состоянии здоровья здоровых, а также больных по мере их выздоровления следует не только по степени регресса признаков болезни, но и по восстановлению функций основных систем организма, обеспечивающих гомеостаз (иммунитет, гемостаз, перекисное окисление липидов, нейрогуморальная регуляция и др.).

В течение 10 лет (1987-1997) кафедрой изучалась доклиническая патология заболеваний внутренних органов у рабочих разных профессий. Проведены углубленные профилактические осмотры около 4 тыс. человек, в том числе рабочих угольных шахт г. Артема [9]. Исследовались системы иммунитета, гемостаза и микроциркуляции, протеазы — ингибиторы протеаз, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита, содержание в крови витамина С, простагландинов, катехоламинов. Определялась функция внешнего дыхания, проводились реографии легких, электрокардиография, ритмографии и др. Приведем некоторые результаты исследований.

У здоровых рабочих подземных профессий (проходчики, крепильщики, откатчики) в прямой зависимости от стажа работы в условиях воздействия раздражителей одинаковой силы выявлены доклинические изменения вышеуказанных показателей. Так, отмечалось равновесие в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, концентрация восстановленного глутатиона оставалась на достаточно высоком уровне, но отмечалось резкое снижение содержания аскорбиновой кислоты. Эти сдерживающие пероксидацию липидов механизмы сохранялись у лиц со стажем 6-8 лет. Затем при стаже более 8 лет выявлялось повышение интенсивности пероксидации липидов, повышение в 2-4 раза уровня малонового диальдегида при прогрессирующем снижении глутатиона, что указывало на то, что в эти сроки тяжелый физический труд и угольная пыль вызывали реакции повреждения. Отмечалось сходное реагирование и некоторых других систем. Так, у лиц со стажем 1-2 года, 3-5 и 6-10 лет при равновесии свертывающей и противосвертывающей систем с нормальным содержанием фибриногена и адекватной фибринолитической активностью крови уже отмечалось повышение уровня продуктов деградации фибрина. Это равновесие обеспечивало состояние нормального кровотока в легких, определяемого методом зональной реографии, и нормальное давление в легочной артерии.

Повышение уровня протеаз (эластазы) начиналось уже у лиц со стажем 1-2 года, что можно было бы расценить как признак развития воспалительного процесса в легких под воздействием угольной пыли. Но если принять во внимание, что эластаза выделяется из нейтрофилов и макрофагов в процессе фагоцитоза для обеспечения защитной функции, то это повышение отражало не патологию, а нормальную реакцию организма. Соответственно этому можно было оценить и первые изменения в системе имму-

нитета. Уже через 1-2 года работы под землей повышались уровни Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, а $\alpha$ -ингибитора протеаз, что предотвращало разрушительное действие эластазы на паренхиму легких.  $\alpha$ -кислый гликопротеин предотвращал ненужную в данном случае активацию гуморального иммунитета.

При стаже работы 3-5 и 6-10 лет происходила перестройка неспецифического иммунного ответа на специфический, адаптированный к элиминации пылевых частиц. Через 3-5 лет резко снижался внутриклеточный резерв фагоцитоза (избыток пыли), повышалось количество Т-супрессоров и уровень кислого гликопротеина. При стаже 6-10 лет количество Т-лимфоцитов уменьшалось (преимущественно за счет Т-хелперов), снижались фагоцитарная активность нейтрофилов и концентрация ингибиторов протеаз. Эти два периода (3-5 и 6-10 лет) определены как сроки возможного срыва адаптации, и именно в это время были необходимы общие оздоровительные мероприятия. Но при стаже до 10 лет гуморальный иммунный ответ оставался на еще вполне достаточном уровне, и не регистрировались признаки повреждения тканей (уровень гаптоглобина оставался нормальным).

В дальнейшем (при стаже 11-15 лет) у обследованных определялся оптимальный период адаптации иммунной системы: восстанавливался уровень Т-лимфоцитов, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов (без роста ферментативной активности). Однако значительная часть рабочих к этому периоду увольнялась, и нередко в связи с различными заболеваниями внутренних органов. Но в основном при стаже 11-15 и особенно 18-20 лет развивался частичный срыв защитно-приспособительных реакций. Определялись гиперкоагуляция и диссеминированное внутрисосудистое свертывание, резкое повышение интенсивности перекисного окисления липидов при недостаточности антиоксидантной защиты. Возрастали уровни эластазы и факторов фиброза, развивался вторичный иммунодефицит. Безусловно, это общие закономерности, где есть место нормальной адаптации и при большем стаже, но все-таки 10 лет — оптимальный срок для подземных работ, за который еще не возникают стойкие отрицательные реакции организма.

В лечебно-профилактических рекомендациях оптимальным оказался комплекс, включавший элеутерококк, желтый сахар и аскорбиновую кислоту (во флягу с питьевой водой на смену в ноябре-декабре и мае-июне). В группе рабочих, принимавших комплекс, удалось снизить число острых пневмоний и обострений хронических неспецифических заболеваний легких и достоверно уменьшить количество дней временной нетрудоспособности (на 3-4 дня на 100 чел.).

В представлениях об общих неспецифических реакциях организма одно из фундаментальных открытий принадлежит Г. Селье, открывшему в 1936 г. общую реакцию напряжения или стресса в ответ на различные по качеству, но одинаковые по силе воздействия

(общий адаптационный синдром). Но оказалось, что это лишь одна из общих неспецифических реакций организма. Ростовские ученые Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова и Е.Б. Квакина в 1975 г. сделали еще одно фундаментальное открытие в области физиологии [2]. Они установили, что помимо стресса, развивающегося на сильные раздражители, организм отвечает еще рядом адаптационно-приспособительных реакций в ответ на раздражители, разные по силе. При этом на адекватное раздражение возникает реакция тренировки. На раздражение средней силы появляются реакции активации и переактивации. Через последнюю реакция повышенной активации переходит в стресс. Так сформировалась новая структура общего адаптационного синдрома, включающая в себя всю систему адаптационных реакций. Это открытие вооружило клиницистов не только теоретическими положениями, но и дало возможность использовать его для скрининга состояния здоровья. Каждая из указанных адаптационных реакций протекает стадийно, и для них характерны определенные изменения в центральной нервной и нейроэндокринной системах, а также в различных видах обмена. Именно эти процессы и обеспечивают резистентность и реактивность организма, уровень его противовоспалительного потенциала.

Этажи, на которых развиваются эти реакции, были названы уровнями реактивности с подразделением на высокий, средний и низкий. Реакции могут переходить на уровень вверх или вниз при изменении силы раздражителя на 10-20%. Наиболее физиологичными являются реакции тренировки и активации на высоких уровнях реактивности, то есть развивающиеся в ответ на малые воздействия. Реакция стресса высокого уровня указывает на снижение адаптации, но еще достаточно хорошую приспособляемость. Тетрада реакций (тренировки, спокойной и повышенной активации, стресса), находящихся на среднем уровне реактивности, оценивается как состояние относительно удовлетворительной адаптации. Наиболее неблагоприятное сочетание, характеризующее снижение адаптационных резервов, отмечено на низком уровне реактивности по всей тетраде с ухудшением защитно-приспособительных сил от реакции повышенной активации через переактивацию к стрессу. Реакция переактивации определяется как переходная от повышенной активации к стрессу и встречается лишь на низком и среднем уровнях.

Л.Х. Гаркави и др. сопоставили параметры сигнальных показателей лейкоцитарной формулы с клинкоморфологическими изменениями в нейроэндокринной и тимико-лимфатической системах, которые также были выражены в разной степени в зависимости от силы воздействия различных раздражителей, и создали компьютерную программу «Антистресс». Эта программа позволяет по лейкоцитарной формуле не только диагностировать тип реакции и уровень реактивности, но и рекомендует соответственно дозированную коррекцию их адаптогенами [3,4].

Наиболее оптимальны для здоровья высокие уровни реактивности, но предотвращают ли болезнь? Как оказалось, нет. Так, у 10 из 100 человек с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом в период обострения средней и тяжелой степени нами выявлены изменения в лейкоцитарной формуле, характерные для высокого уровня реактивности (М.А. Глушко). У большинства же пациентов определены низкие уровни реактивности. При этом они сочетались с наиболее неблагоприятными реакциями — стресса и переактивации. Еще у части больных развивались реакции повышенной, спокойной активации и тренировки на низком уровне реактивности. Средний, достаточно благоприятный уровень реактивности, наблюдался у 15 пациентов. В целом отмечалась высокая степень соответствия степени тяжести заболевания уровню реактивности.

Интересно отметить действие элеутерококка в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких. В группе лиц, которые принимали экстракт элеутерококка в течение 10 дней в дозах, соответствовавших программе «Антистресс», резко снизилось количество больных с самыми неблагоприятными реакциями — стресса и переактивации на низком уровне реактивности — с 31,8% до 5%, а без приема элеутерококка они оставались в 17,1% наблюдений. К этому времени, как правило, снимались основные признаки обострения, но общая неспецифическая резистентность оставалась сниженной. Хорошие адаптационные реакции на высоком уровне реактивности отмечались всего у 23,6% пациентов (упринимавших элеутерококк — в 15% и у не принимавших его — в 8,6% случаев). Остальные больные, особенно с низким и средним уровнями реактивности, с реакциями стресса и переактивации по показателям адаптации находились в состоянии готовности кранним обострениям основного заболевания или к другим болезням, так как неспецифическая резистентность у них была снижена.

Параллельно с изучением адаптационных реакций в последние 5 лет научная тематика кафедры была расширена в сторону разработки и внедрения новых технологий в диагностику и лечение обструктивных болезней легких. Впервые в диагностике изменений миокарда при бронхиальной астме и хроническом бронхите на фоне ишемической болезни сердца изучалось значение компьютерной картографии (Е.Г. Манеева). Метод основан на регистрации кругового сема 260 электрокардиографических сигналов, проводимого на отечественной системе «Ритм-М» с компьютерной обработкой данных в прикладной программе Standard Map. Компьютерная электрокардиотопография значительно повышает качество диагностики по сравнению со стандартной электрокардиографией. Так, дистрофические изменения миокарда при обычном исследовании выявлены у 16,6% больных бронхиальной астмой, а методом кардиотопографии — у 48%. При

хроническом обструктивном бронхите эти показатели равнялись 26 и 52% соответственно. Признаки коронарной недостаточности (инфаркт миокарда, постинфарктные изменения, признаки скрытой коронарной недостаточности) этим методом выявлялись в два раза чаще, чем при стандартном исследовании.

В Приморье с 1987 г. успешно применяется компьютерная дермография (разработчики метода — А.А. Рыбченко и Г.А. Шабанов). Нами обоснованы параметры метода в диагностике бронхообструктивного синдрома и критерии определения его тяжести [14, 15]. Компьютерная дермография более чувствительна, чем спирография и пикфлоуметрия в выявлении длительного бронхоспазма у курящих, что позволяет использование его для формирования групп риска по бронхообструктивному синдрому. Метод более объективно отражает реальную степень бронхообструкции даже в период обострения, так как на его показатели (в отличие от спирографии и пикфлоуметрии) не влияют утомляемость дыхательных мышц, волевое усилие пациента и др. Компьютерная дермография перспективна для дальнейшего внедрения в пульмонологическую практику для диагностики и объективной оценки эффективности терапии бронхообструктивного синдрома.

За последние 10 лет работы кафедры в области пульмонологии опубликовано более 250 статей, изданы 7 сборников научных трудов и 1 монография. Получено 2 патента и 2 гранта губернатора, сделано более 150 сообщений на конференциях, съездах, симпозиумах и конгрессах, защищено 12 кандидатских диссертаций. Научные исследования выполнялись в содружестве с кафедрой патологической анатомии ВГМУ, Тихоокеанским институтом моря, НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН, лабораторией экологической нейрокибернетики МНИЦ ДВО РАН и др. В области пульмонологии можно выделить следующие наиболее значимые достижения:

1. Открыта и изучена самостоятельная форма паразитарного заболевания преимущественно органов дыхания — ларвальный парагонимоз;
2. В изучении адаптационных реакций у здоровых рабочих угольных шахт установлены изменения функций ряда систем организма, регулирующих гомеостаз, и предложены способы их коррекции.
3. Впервые у больных с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными болезнями легких изучено влияние экстракта элеутерококка на состояние адаптации организма, определяемой по уровням реактивности и вариантам адаптационных реакций.
4. Впервые изучен модифицированный метод компьютерной картографии в диагностике патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем и доказана его высокая диагностическая информативность.
5. Разработаны диагностические параметры компьютерной дермографии для бронхообструктивного синдрома. Установлена высокая специфичность и более

высокая чувствительность метода по сравнению со спирографией и пикфлоуметрией, что позволяет рекомендовать его для скрининга при профилактических осмотрах.

#### Литература

1. Анохин Г.К. Общие принципы формирования защитных приспособлений организма// *Вестн. АМН СССР*. - 1962. - №4. - С. 16-26.
2. Бородюк НР. Адаптация: Новое в приспособлении к окружающей среде. — М.: Глобус, 1998.
3. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Г.// *Открытия в СССР*. - 1975. - №3. - С. 56-61.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. *Антистрессорные реакции и активационная терапия*. — М.: ИМЕДИС, 1998.
5. Казначеев В. *Современные аспекты адаптации*. — Новосибирск: Наука СО, 1980.
6. Каминский Ю.В., Суханова Г.И., Мельник С.Г., Полущин О.Г.// *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2000. - №4. - С. 68-72.
7. Маркина Л.Д. *Гармонизация функционального состояния организма методом активационной профилактики и терапии*. — Владивосток, 2000.
8. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*. — М.: Медицина, 1988.
9. *Неспецифические заболевания органов дыхания у рабочих промышленных предприятий и населения Приморского края: Сб. работ*. — Владивосток, 1990. — С. 4-48.
10. *Паразитарные поражения легких: Сб. тез. докл. Всес. науч.-практ. конф.* — Владивосток, 1990. — С. 4-45.
11. Селье Г. *Очерки об адаптационном синдроме*. — М.: Медицина, 1960.
12. Суханова Г.И. *Ларвальный парагонимоз*. — Дисс... докт. мед. наук. — Владивосток, 1985.
13. Суханова Г.И., Каминский Ю.В. *Парагонимоз*. — Владивосток: Дальпресс, 1998.
14. Суханова Г.И., Петраковская В.А., Киняйкин М.Ф.// *Пульмонология*. - 2003. - №1. - С. 29-35.
15. Суханова Г.И., Иванова Л.И., Петраковская В.А.// *Врач*. - 2003. - №1. - С. 32-34.

Поступила в редакцию 27.05.03.

#### GENERAL REGULARITIES OF ADAPTIVE RESPONSES OF HEALTHY PERSONS AND PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC DISEASES OF RESPIRATORY APPARATUS, AND NEW TECHNOLOGIES IN CARDIOLOGY AND PULMONOLOGY

G.I. Sukhanova

Vladivostok State Medical University

**Summary** — The author presents a survey dedicated to the research activities of the chair of hospital therapeutics of Vladivostok State Medical University. Among the outstanding achievements made in science are discovery of new form of parasitic invasion (larval paragonimiasis), researches into compensatory adaptive responses, and practical application of adaptogens to workers of industrial enterprises. Over the last years the computerized dermography and electrocardiotopographic examination of heart have been developed and introduced into the practice.

*Pacific Medical Journal, 2004, No. 3, p. 14-17.*