

В. И. Пыцкий

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Российский государственный медицинский университет, Москва

I. Определение

Известно, что признаки, характеризующие бронхиальную астму — БА ("свистящее" дыхание, гиперреактивность бронхов), переменны и встречаются при других заболеваниях. Поэтому создание дефиниции БА оказалось затруднительным. Во всех определениях с той или иной степенью подробности указывалось на два признака, встречающихся при астме. Это обратимая обструкция дыхательных путей и ее клиническое выражение в виде вариантов приступа одышки. Несколько позже был добавлен третий признак — гиперреактивность бронхов. При такой дефиниции одни авторы считали БА единой нозологической формой [5, 8, 18, 19], а другие — синдромом [20], состоянием дыхательных путей [7, 26, 31], "семейством" болезней бронхолегочного аппарата [1]. Отсюда и многочисленные попытки классифицировать БА [1, 8, 28], начиная с Rockemann, который разделил БА на "extrinsic" и "intrinsic" формы.

Несколько лет тому назад (1993) медицинской общественности была предложена новая концепция БА [2], в которой БА определялась как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором главную роль играют тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Далее к этому определению добавлялись указанные выше три признака. Необходимо заметить, что воспалительное заболевание дыхательных путей легких, а именно

этот орган имеется в виду, называется бронхитом. Ранее его обозначали как "эозинофильный десквамативный бронхит" в связи с увеличенным содержанием этих клеток в воспалительном инфильтрате. С различной степенью выраженности этот бронхит выявляется как при "extrinsic", так и при "intrinsic" видах. В связи с этим было сделано заключение, что суть БА заключается в воспалении бронхов, а поэтому БА есть единая нозологическая форма.

Однако такое утверждение вызывает возражение, потому что воспаление как таковое является стереотипной реакцией ткани органа или его части на любое повреждение, вызываемой самыми различными повреждающими факторами. Поэтому воспаление определенного органа может развиваться при массе различных заболеваний, каждое из которых имеет свою этиологию, свои механизмы развития и клинические проявления. Диагноз, который формулируется только как воспаление какого-то органа или его части, как, например, "воспаление слизистой дыхательных путей", или короче "бронхит", пусть даже и эозинофильный десквамативный, или, например, "миокардит", "эндокардит", "гастрит", "энтерит", "пневмония" (пневмонит) и т. д., является только синдромным. Каждое из них как синдром имеет свои проявления. Так, например, пневмонии имеют аускультативные, перкуторные, рентгенологические и иные признаки синдрома. И чтобы перевести синдромный диагноз в нозологический, надо указать, чем вызвана

пневмония. Она может быть пневмококковой, стафилококковой, гриппозной, сибиреязвенной, туберкулезной, аллергической и т. д., и каждое из них будет иметь свои механизмы развития, свои клинические особенности и свои подходы к лечению. Астма как воспалительное заболевание дыхательных путей (бронхит) не является исключением. Это синдромное понятие, как и все ранее приводимые определения. Из этого синдрома надо выделять отдельные нозологические единицы. А для этого надо обязательно указать причину, вызывающую данное заболевание. Тогда сразу появится представление о патогенезе и определенных клинических проявлениях, связанных с механизмом развития. Без причины нет нозологической формы. Это связано с тем, что каждая причина является качественно своеобразной и как отдельное качество вызывает в организме строго определенные, специфичные только для данного качества изменения. В организме в ответ на эти строго определенные изменения будут включаться соответствующие данным изменениям компенсаторно-приспособительные механизмы. Все это вместе взятое и будет создавать основу специфических изменений, которые и дают возможность дифференциальной диагностики отдельных нозологических форм болезней.

БА также является синдромом, включающим различные формы заболеваний, каждое из которых имеет свои причины, механизмы развития и свои особые клинические проявления. Для примера можно сослаться на такие виды БА, как пылевая БА, бронхолегочный аспергиллез, нейссерияльная или аспириновая

БА. Все это различные по клинике, причинам и механизмам развития заболевания, и общими являются только гиперреактивность и обратимая обструкция дыхательных путей, а развивающийся в каждом случае бронхит — воспаление слизистой оболочки бронхов — различен хотя бы по клеточному составу воспалительного инфильтрата.

Очевидно, как неудовлетворенность концепцией БА, принятой Международным консенсусом [2], можно расценивать появляющейся в литературе аналитические обзоры, возрождающие ранее существовавшее представление об этом заболевании как синдроме. Так, уже в 1997 г. специалисты из клиники респираторных заболеваний Ph. Godart и соавт. [20], среди которых находится и соавтор Международного консенсуса Y. Vousquet, в своем обзоре пришли к заключению, что БА является синдромом, и, самое главное, констатируют, что пока нет логической схемы ее патогенеза.

Поэтому в настоящее время можно дать следующее определение БА. Бронхиальная астма — синдром, который объединяет группу заболеваний, развивающихся у предрасположенных людей под влиянием аллергенов, инфекций или псевдоаллергенов, и характеризуется гиперреактивностью бронхов, обратимой их обструкцией с клиническими проявлениями в виде приступов экспираторного удушья и эозинофилией.

II. Классификация

В настоящее время имеются основания утверждать, что существуют факты и основанные на них представления, которые позволяют предложить концепцию развития БА и дать ее классификацию.

Эта концепция должна базироваться на трех основных положениях:

1. Данные о причинах, вызывающих развитие БА.
2. Несколько иные, чем приняты, представления об атопии.
3. Существование различных конституциональных типов людей.

Положение 1. Имеются три группы качественно различных причин, вызывающих развитие atopических и псевдоатопических заболеваний. Это неинфекционные аллергены, возбудители инфекционных процессов (бактерии, вирусы, грибы) и псевдоаллергены (ирританты). Каждая из этих групп объединяет много отдельных причинных факторов, имеющих как общие для группы свойства, так и свои особенности в каждом случае. Известно, что действие причинных факторов реализуется на фоне определенных условий, от которых в значительной степени зависит результат их действия. Важнейшим условием является конституция организма.

Положение 2. Уже вскоре после описания феномена анафилаксии животных врачи отметили, что и у людей есть группа заболеваний, очень похожих на анафилаксию. Была предпринята попытка отождествлять развитие этих заболеваний с экспериментально воспроизводимым феноменом анафилаксии у животных. Однако в дальнейшем исследователи все же пришли к заклю-

Бронхиальная астма — синдром, который объединяет группу заболеваний, развивающихся у предрасположенных людей под влиянием аллергенов, инфекций или псевдоаллергенов, и характеризуется гиперреактивностью бронхов, обратимой их обструкцией с клиническими проявлениями в виде приступов экспираторного удушья и эозинофилией.

чению, что эта группа заболеваний хотя и похожа на анафилаксию у животных, но все же по ряду признаков отличается от нее. Поэтому А. Ф. Соса и Р. А. Cooke в 1923 г. обозначили встречающиеся у людей болезни, протекающие по анафилактическому типу, термином "атопия" (странность, необычность). К группе классических atopических болезней относят круглогодичный atopический ринит, поллиноз, atopическую форму БА и atopический дерматит.

К признакам, отличающим атопию, авторы термина отнесли: естественное возникновение, наследственную предрасположенность, возможность повреждения любой системы организма в отличие от анафилаксии, при которой всегда имеется определенный шоковый орган в пределах одного вида животных. Затем было установлено, что при обоих видах реакций повреждение тканей вызывается первым (немедленным) типом аллергических механизмов. Однако в последнее время стало ясно, что атопия отличается от анафилаксии еще одним важ-

ным признаком — в ее развитии большую роль играют неспецифические (неиммунные) механизмы.

Важнейшим признаком атопии является наследственная предрасположенность. В настоящее время обсуждается возможность участия в развитии атопии около 20 генов. Для многих генов определена их локализация и связь с тем или иным признаком атопии.

Таким образом, основу развития атопии составляет тот набор генов, который передается по наследству. Однако эта наследственная предрасположенность еще не создает феномена атопии. Предрасположение является только способствующим условием. Реализация этой предрасположенности в клинические проявления атопии (атопический фенотип) происходит только через соответствующие факторы внешней среды. Такими факторами для каждого индивидуума являются свои причины, указанные выше.

Уже упоминалось, что в развитии атопии принимают участие две группы механизмов: специфический (иммунный) и неспецифические (неиммунные). Все изменения в организме, связанные с включением этих механизмов, в большей или § меньшей степени встречаются при всех классических atopических заболеваниях.

С п е ц и ф и ч е с к и й м е х а н и з м . Его основу составляет выработавшийся в процессе эволюции IgE-опосредованный механизм противопаразитарной защиты. Установлена его эффективность при многих паразитарных заболеваниях.

Особенность этого механизма при атопии заключается в более легком его включении. Организм приобретает способность отвечать образованием IgE-антител на многие аллергены, которые являются чаще всего слабыми антигенами. Центральным звеном этой особенности является направленность дифференцировки нулевых Т-хелперных клеток (T_H-0). При обычном ответе на антиген T_H-0 дифференцируется в Th_1 , который секретирует интерлейкин-2 (ИЛ-2), у-интерферон и ряд других медиаторов, что активирует развитие клеточного механизма иммунитета. У людей, предрасположенных к развитию atopических реакций, имеется сдвиг дифференцировки T_H-0 в сторону преимущественного образования Th_2 -клеток. Последние секретируют главным образом ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3, ИЛ-10 и еще ряд медиаторов. Эти медиаторы, особенно ИЛ-4, переключают в В-лимфоцитах синтез антител с G-класса на E-класс.

Между Th_1 -зависимым и Th_2 -зависимым ответами имеется конкуренция. При преобладании Th_1 -зависимого ответа угнетается Th_2 -зависимый ответ и наоборот. Поэтому у больного atopическим заболеванием выявляется угнетение клеточного и в определенной степени гуморального звеньев иммунитета, что в далеко зашедших случаях приводит к развитию инфекционных процессов в виде пиодермии, хронического отита, гайморита, бронхита и др.

У здоровых людей содержание общего IgE в плазме крови колеблется от 0 до 60 МЕ/мл. Оно наименьшее при рождении, затем повышается и к 10—12-летнему возрасту стабилизируется в среднем на уровне 20 МЕ/мл. При atopических заболеваниях в 80—85% случаев концентрация IgE повышается более 100—120 МЕ/мл и может достигать

нескольких тысяч единиц. У 15—20% больных общий уровень IgE находится в пределах нормы или ее верхней границы. Детали IgE-опосредованного механизма подробно и многократно описаны в литературе [3].

Н е с п е ц и ф и ч е с к и е м е х а н и з м ы . К ним относятся:

1. Нарушение равновесия симпатической и парасимпатической иннервации систем организма. Эти нарушения констатировались многими авторами. Они менее выражены при рините и наиболее резко — при atopическом дерматите.

При всех трех классических atopических заболеваниях увеличена периферическая холинергическая реактивность. У больных atopической астмой обнаруживается повышение холинергического тонуса в бронхах, что проявляется повышением реактивности и чувствительности бронхов, выявляемым провокационными тестами с холинимиетиками. Считается, что больные поллинозом, проявляющимся только риноконъюнктивальным синдромом, и аналогичные больные, имеющие дополнительно еще и пыльцевую астму, отличаются друг от друга не столько степенью аллергии, сколько степенью бронхиальной холинергической реактивности.

При атопии выявляется снижение β_2 -аллергической реактивности. A. Szentivanyi [39] выдвинул даже р-адренергическую теорию atopических нарушений при БА и вообще развития атопии.

Одновременно усиливается α -адренореактивность. Это увеличение не очень выражено при ринитах, более заметно при астме и особенно резко проявляется при atopическом дерматите.

2. Повышенная способность тучных клеток и лейкоцитов крови освобождать медиаторы как спонтанно, так и на различные неиммунологические стимулы. Установлено, что базофилы больных atopическим ринитом и(или) астмой, atopическим дерматитом более легко, чем лейкоциты здоровых людей, освобождают гистамин на различные неиммунологические (неспецифические) стимулы, такие, как изменения pH, осмотического давления, метахолин, КонаА, кальциевые ионофоры, полимиксин В и др. [33, 35, 41]. Более того, отмечается спонтанное выделение гистамина базофилами этих больных [33, 34]. Аналогично проявляют себя и тучные клетки из бронхоальвеолярного смыва у больных atopической астмой. Этот эффект связывается с повышенной активностью в клетках фосфодиэстеразы цАМФ, что ведет к снижению концентрации последнего [21]. Угнетение фосфодиэстеразы в этих клетках приводило к повышению уровня цАМФ и нормализации освобождения гистамина и других медиаторов [12, 22].

3. Известно, что атопия сопровождается различной степенью эозинофилии и инфильтрации слизистых и секретов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, феномен атопии формируется включением разных механизмов.

Положение 3. Факт расположения на разных хромосомах генов, ответственных за формирование atopического генотипа, приводит к независимости и случайности передачи каждого из этих генов потомству и, следовательно, к различной совокупности этих генов у каждого потомка. Поэтому у кого-то окажется более или менее полный atopический

генотип, у кого-то — набор генов, кодирующих развитие преимущественно специфических или неспецифических механизмов. Отсюда и возможность различных фенотипических проявлений атопии — от ее полной картины до единичных признаков из атопического фенотипа, причем эти признаки могут относиться как к специфическим, так и к неспецифическим компонентам атопии. В связи с этим по отношению к атопии всех людей можно разделить на следующие три конституциональных типа — атопический, псевдоатопический и неатопический.

Атопический генотип включает гены, кодирующие признаки, относящиеся как к специфическим, так и к неспецифическим механизмам, причем их соотношение может быть различным. Люди, в генотипе которых имеются гены, кодирующие только неспецифические механизмы, образуют псевдоатопический конституциональный тип. В неатопический тип включаются все люди, не имеющие генов, кодирующих специфические и неспецифические механизмы.

Необходимо отметить, что клинические проявления псевдоатопических заболеваний очень похожи на истинные атопические заболевания. Однако у таких больных общий уровень IgE находится в пределах нормы и не удается найти аллергена. Кожные пробы на классические атопические и другие аллергены отрицательные, и не увеличено содержание специфического IgE. Это подтверждается данными клинических исследований, которые показали, что в каждой форме атопических заболеваний можно выделить истинный атопический и псевдоатопический варианты заболевания. При сходной клинической картине, гиперреактивности бронхов и эозинофилии крови и мокроты с помощью методов аллергологической диагностики были выделены две группы больных атопической астмой — аллергической и неаллергической [8, 42].

Феномен атопии можно рассматривать как результат объединения двух групп механизмов. С одной стороны, существует выработавшийся в процессе эволюции механизм противопаразитарной защиты в виде I типа аллергических реакций. Искусственная активация этого типа реакции приводит к развитию феномена анафилаксии. Повышенная способность самого организма отвечать включением этого иммунного механизма на воздействие аллергенов окружающей среды становится составной частью феномена атопии. С другой стороны, встречается определенный тип нарушения равновесия регуляции систем организма двумя отделами вегетативной нервной системы, что в чистом виде проявляется как псевдоатопические реакции. Это нарушение равновесия, очевидно, связано с определенными биохимическими особенностями внутриклеточных регуляторных механизмов. Одна из таких особенностей выражается в появлении в ряде клеток особой изоформы диэстеразы цАМФ [22]. Сочетание этих двух групп реакций — повышенной способности к включению I типа аллергических механизмов и нарушения равновесия вегетативной иннервации — ведет к появлению нового феномена — атопии. При этом повышенная способность иммунной системы отве-

Роль конституциональных типов в образовании форм БА

Показатель	Конституциональный тип		
	атопический	псевдоатопический	неатопический
Состояние исходно повышенной реактивности бронхов	Есть	Есть	Нет
Тип клинической реакции:			
на аллерген	Неинфекционно-атопическая БА	Нет	Нет
на инфекцию	Инфекционно-атопическая БА	Инфекционно-псевдоатопическая БА (инфекционная)	ОРВИ Бронхит острый Бронхит хронический
на псевдоаллергены (ирританты)	Бронхоспазматические реакции	Неинфекционно-псевдоатопическая БА: астма физического усилия аспириновая астма	Риниты бронхиты

чать IgE-опосредованной реакцией может быть связана как со сдвигами в вегетативных влияниях на клетки иммунной системы, так и с отклонениями во внутриклеточных регуляторных механизмах этих клеток.

Из вышеизложенного вытекает и такое положение: феномен атопии является намного более широким явлением, чем просто аллергическая реакция немедленного (I) типа. Поэтому нельзя сводить атопию только к предрасположенности развивать IgE-зависимый ответ, как это часто представляется [13].

Сочетание этих двух групп реакций — повышенной способности к включению I типа аллергических механизмов и нарушения равновесия вегетативной иннервации — ведет к появлению нового феномена — атопии.

Роль конституциональных типов людей заключается в том, что каждый из указанных выше типов по-своему опосредует действие соответствующей группы причинных факторов. Это своеобразие ответа конституционального типа людей и лежит в основе образования разных форм БА, различающихся по механизмам развития и клиническим проявлениям (см. таблицу).

Неинфекционная группа аллергенов может вызвать развитие неинфекционно-атопической БА только у лиц с атопической конституцией. Лица с псевдоатопической и неатопической конституцией не дадут клинически видимой реакции. Их иммунная система если и ответит на аллерген, то не IgE-опосредованным механизмом.

На группу возбудителей респираторных инфекционных процессов (бактерии, вирусы, грибы) ответят все три конституцио-

нальных типа. Но все ответы будут разными по механизмам развития и клиническим проявлениям. У лиц с atopической конституцией разовьется инфекционно-атопическая форма БА. В этих случаях антигены возбудителей инфекционных процессов становятся инфекционными аллергенами и как таковые включают IgE-опосредованный иммунный ответ. Одновременно эти же возбудители действуют и через неспецифические механизмы. Это приводит к различным вариантам сочетания тех и других механизмов и клинически выражается различными степенями проявлений аллергии и инфекции. При этом выраженность инфекционного процесса может значительно ослабляться вплоть до потери его клинических признаков. В других случаях инфекция выходит на передний план и начинает выполнять роль "триггера", вызывая обострение уже существующей atopической БА.

У лиц с псевдоатопической конституцией развивается инфекционно-псевдоатопический вариант БА (инфекционная БА) в виде сочетания видимого инфекционного процесса с клиникой БА. При этом признаки удушья могут оказаться доминирующими. Это особая инфекционная форма БА, при которой возбудитель респираторной инфекции играет роль еще и псевдоаллергена. Заболевание отличается по клиническим признакам и патогенетическим механизмам от инфекционно-аллергической формы БА. Здесь IgE-опосредованный механизм не играет роли. Иммунный ответ развивается по Th₁-зависимому пути. Примером может являться вариант хронического хламидиоза, вызываемого и протекающего как типичная БА.

У неатопиков может развиваться обычный инфекционный процесс в виде ОРВИ или ринитов и бронхитов. Поскольку бронхит — это тоже воспалительный процесс, он будет вызывать повышение реактивности бронхов. В связи с этим у некоторых больных возможно появление обратимой обструкции дыхательных путей.

Псевдоаллергены (ирританты) могут вызывать бронхоспастическую реакцию у людей всех трех конституциональных типов. Разница заключается в том, что у atopиков и псевдоатопиков ирританты вызывают бронхоспазм при таких экспозициях их действия, которые не вызывают аналогичной реакции у неатопиков [31]. Это связано с существующей повышенной реактивностью бронхов у atopиков и псевдоатопиков. Поэтому выброс в атмосферу раздражающих веществ (оксиды серы, азота, пылевые частички и другие химические вещества), использование в закрытых помещениях нитроокрасок, ацетона, дезодорантов и др. могут легко спровоцировать у этих лиц бронхоспазм. Некоторые из этих бронхоспастических реакций, например астма физического усилия, аспириновая БА, выделяются в отдельные нозологические виды заболеваний.

У неатопиков же длительное действие ирритантов может привести к развитию ринитов, фарингитов и бронхитов. Однако эти вещества не могут превратить неатопический тип конституции в atopический. Это не происходит даже после перенесенного синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей. Указанный синдром развивается при действии сверхвысоких доз неспецифических ингаляционных раздражителей.

К группе псевдоатопии относится и так называемая *астма физического усилия (АФУ)*. Она вызывается дозированной физической нагрузкой и часто обнаруживается у больных с различными формами БА. Однако она может быть выявлена даже у практически здоровых лиц [13]. Считают, что АФУ вызывается снижением температуры вдыхаемого воздуха при гипервентиляции и увеличением осмолярности бронхиальной слизи в этих условиях. Последнее подтверждается развитием бронхоспазма на ингаляцию гипертонических растворов хлорида натрия. Действие этих раздражающих факторов реализуется через дегрануляцию тучных клеток в связи с их повышенной способностью освобождать медиаторы на такие раздражения, на которые здоровые люди не отвечают [30]. Это подтверждается увеличением в плазме крови при АФУ концентрации гистамина и ряда других медиаторов [25, 27]. И все это развивается на фоне сниженной активности β_2 -адренорецепторов и повышения холинореактивности, что создает состояние гиперреактивности бронхов [16, 40].

При сравнении перечисленных механизмов АФУ с таковыми при atopической БА видно, что это те же самые неспецифические механизмы, которые принимают участие и в развитии истинной atopической БА. Тучная клетка является и тем общим путем, через который реализуется действие как аллергена у сенсibilизированных лиц, так и неспецифического раздражающего фактора при АФУ. Следовательно, АФУ является псевдоатопическим вариантом БА.

АФУ как единственное проявление псевдоатопии развивается только в случаях, когда действие неспецифических механизмов в виде дефектности субпопуляции тучных клеток слизистых оболочек и нарушения равновесия двух отделов вегетативной нервной системы ограничивается органами внешнего дыхания. Если же эти дефекты затрагивают тучные клетки кожи и ее вегетативную иннервацию, тогда физическая нагрузка вызывает развитие крапивницы, которую нередко называют холинергической. При более широком распространении указанных дефектов физическая нагрузка может вызвать и общую анафилактическую реакцию (анафилактический шок) со значительным повышением уровнем гистамина в плазме крови таких больных.

Особое место занимает заболевание, развивающееся в связи с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Считают, что оно не является atopическим [37], так как в его развитии IgE-опосредованные механизмы участия не принимают. Это заключение базируется на следующих наблюдениях:

1. Большинство пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты не являются atopиками и не дают немедленных кожных реакций ни на этот препарат, ни на его конъюгаты.

2. Чувствительность к препарату не передается пассивно сывороткой крови.

3. Пациенты с чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте оказываются чувствительными также и к другим химически различным НПВП.

Полагают, что основным патогенетическим звеном непереносимости является повышенная чувствительность циклооксигеназы к угнетающему дей-

ствию НПВП. Большинство атопиков не дают клинических реакций на эту группу препаратов. Заболевание обычно проявляется либо повреждением органов дыхания, чаще в виде риносинусита и(или) БА, либо повреждением кожи в виде крапивницы и других видов сыпи, либо анафилактичным шоком. Оно представляет собой самостоятельную нозологическую форму, так как имеет свою причину — НПВП, свой особый механизм развития, свои клинические проявления, очень похоже на клинику соответствующих atopических заболеваний, и часто сочетается с последними. Следовательно, должно быть что-то объединяющее атопию и непереносимость НПВП в виде общих патогенетических механизмов.

Анализ показывает, что таковыми являются неспецифические механизмы, участвующие в развитии псевдоатопии, в том числе так называемая нестабильность тучных клеток и базофилов, характеризующаяся более легкой, чем у здоровых, способностью отвечать освобождением медиаторов на самые различные неспецифические стимулы. Исследования показали, что клинически выраженная реакция при провокационном тесте с аспирином у аспириновосприимчивых пациентов сопровождается освобождением гистамина базофилами, увеличением в плазме крови концентрации этого медиатора, а также нейтрофильного хемотаксического фактора, триптазы, лейкотриенов и др. [11, 36]. Роль освобождаемых этими клетками медиаторов в развитии реакций на НПВП подтверждается и протективным действием ингаляций хромогликата натрия, проведенных перед провокационным тестом с аспирином, в отношении развития приступа бронхоспазма у аспириновосприимчивых пациентов.

Таким образом, в зависимости от типа конституции причинные факторы вызывают развитие двух форм БА — atopической и псевдоатопической. В каждой форме в зависимости от групповой принадлежности причинных факторов возможно развитие двух вариантов заболевания. Формы и варианты БА и их взаимосвязь ниже представлены в виде классификации.

Классификация форм и вариантов БА

1. *Атопическая форма БА* вызывается неинфекционными или инфекционными аллергенами у лиц с atopической конституцией и включает:

- 1.1. Неинфекционно-атопический вариант.
- 1.2. Инфекционно-атопический вариант.
- 1.3. Смешанный atopический вариант (1.1. + 1.2).

2. *Псевдоатопическая форма БА* развивается у лиц с псевдоатопической конституцией под влиянием инфекционных или неинфекционных псевдоаллергенов и включает:

2.1. Неинфекционно-псевдоатопический вариант, к которому относятся наиболее известные нозологические виды:

- 2.1.1. Аспириновая астма.
- 2.1.2. АФУ.

2.2. Инфекционно-псевдоатопический вариант, вызываемый возбудителями инфекционных про-

цессов в дыхательных путях и объединяемый под названием "инфекционная астма".

2.3. Смешанный вариант.

Представленная концепция atopии, во-первых, позволяет выделить 4 основных варианта БА. Практически их, конечно, больше. Нередко встречаются сочетания как неинфекционно-атопиче-

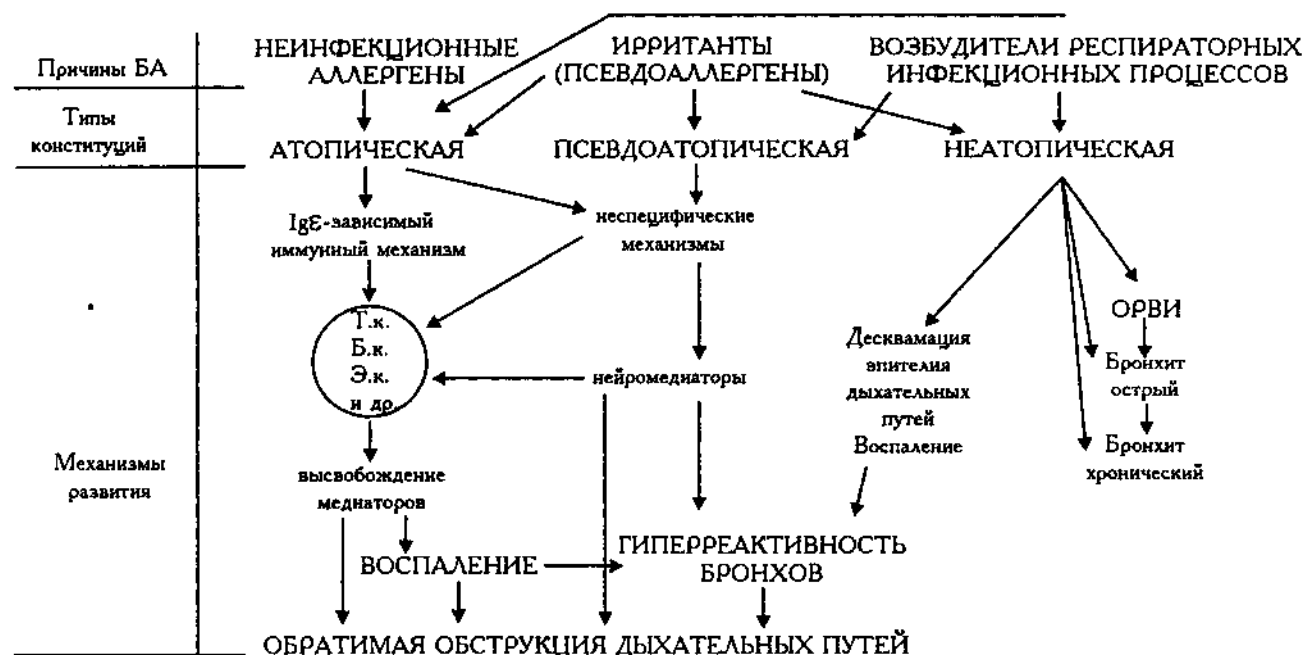
В зависимости от типа конституции причинные факторы вызывают развитие двух форм БА — atopической и псевдоатопической. В каждой форме в зависимости от групповой принадлежности причинных факторов возможно развитие двух вариантов заболевания.

ского варианта БА с инфекционно-атопической БА, так и инфекционной БА с неинфекционно-псевдоатопической, что дает образование смешанных вариантов заболевания. Так, например, выявляется сочетание инфекционной астмы с непереносимостью НПВП или АФУ с любым видом atopической формы БА. И, во-вторых, эта концепция позволяет понять, почему широко варьируют клинические проявления заболевания в пределах каждого варианта БА. Действительно, на практике приходится встречаться с различной степенью выраженности сенсибилизации при atopической форме БА, с различной степенью выраженности инфекционного процесса при инфекционно-атопическом варианте БА — от полного отсутствия его проявлений до выраженной клиники инфекции, с различиями в эффективности одних и тех же препаратов у разных больных и многим другим. Все это в значительной степени связано с различиями в сочетаниях специфического и неспецифических механизмов в каждом конкретном случае. Atopическая и псевдоатопическая формы БА являются только наиболее выраженным проявлением таких различий.

III. Патогенез обструкции дыхательных путей у лиц с разными конституциональными типами

В основе БА лежит развитие обратимой обструкции дыхательных путей. Ее механизмы представлены на схеме.

На этой схеме видно, что у лиц с atopической конституцией аллергены и инфекция как аллерген включают иммунный IgE-опосредованный и неспецифический механизмы. Через специфический механизм стимулируется образование медиаторов тучными клетками слизистой оболочки. Одни из них (лейкотриены С₄, Д₄, Е₄, тромбоцитарный активирующий фактор, гистамин и др.), оказывают бронхоконстрикторное действие, вызывают бронхоспазм в течение 10—15 мин после контакта с аллергеном. Группа провоспалительных медиаторов (хемотаксические факторы, вызывающие хемотаксис нейтрофилов, и их медиаторы, особенно эозинофильные катионные белки, молекулы адгезии, активные формы кислорода и др.) вызывает развитие воспаления в слизистой бронхальных путей, что в свою очередь усиливает гиперреактивность бронхов. Через неспецифический механизм усиливается образование нейромедиаторов, активирую-



Взаимосвязь причинных факторов и конституциональных типов пациентов с механизмами развития обструкции дыхательных путей.

Т. к. — тучные клетки; Б. к. — базофильные клетки; Э. к. — эозинофильные клетки.

ших тучные, эозинофильные и другие клетки, а также усиливается образование слизи и бронхоконстрикторное влияние. Кроме этого, бактерии могут неспецифическим путем, предположительно через лектиновый механизм, вызывать освобождение гистамина и потенцировать его выделение при действии неинфекционных аллергенов. Аналогичное потенцирующее действие обнаружено и у вируса гриппа А по отношению к выделению гистамина, вызываемого действием бактериальных антигенов [4, 9, 14]. Все это вместе взятое приводит к обструкции дыхательных путей, причем вначале бронхообструкция происходит главным образом за счет спазма бронхиальной мускулатуры, а затем уже через 4–6 ч присоединяется механическая закупорка за счет воспалительного отека и образования слизистых пробок.

У лиц с псевдоатопической конституцией инфекция и irritants действуют через неспецифические механизмы. Через нервные пути включаются бронхоконстрикторные рефлексы и усиливается выделение слизи и серозного секрета. Одновременно прямым путем и через нейромедиаторы активируются тучные и другие клетки слизистой. Поэтому и при псевдоатопических формах БА отмечаются определенная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки, развитие воспаления и гиперреактивности бронхов. Однако при этих формах БА иммунный механизм развивается по Th_1 -зависимому пути. Следовательно, и клеточный состав воспалительного инфильтрата, особенно при инфекционной форме БА, будет отличаться от такового при atopических формах БА увеличением доли нейтрофильных лейкоцитов и Т-лимфоцитов с функцией Th_1 -клеток.

Инфекционный воспалительный процесс, лежащий в основе инфекционной БА, характеризуется чаще всего хроническим, периодически обостряющимся течением. Как и любое воспаление,

вызванное инфекцией, он также сопровождается повреждением тканей в очаге воспаления, образованием аутоантигенов (аутоаллергенов) и обязательным включением аутоиммунных (аутоаллергических) процессов. Обычно течение такого заболевания оценивается как тяжелое и в соответствии с Международным консенсусом [2] чаще относится к 3–4-й ступени. В соответствии с этим консенсусом лечение включает бронходилататоры и ингаляционные или пероральные глюкокортикоиды. Авторы Международного совместного доклада отрицают возможность возбудителей бактериальных респираторных инфекций выступать в качестве этиологических факторов БА. В связи с этим отсутствуют рекомендации по антибиотикотерапии таких больных. Остается только указанная выше терапия. Однако глюкокортикоиды не действуют на причинные факторы. Они только снижают степень воспаления, переводя инфекцию в разряд персистирующей, но продолжающей вызывать повреждение. Более того, глюкокортикоиды не только не являются иммунодепрессантами, но и, наоборот, стимулируют аутоиммунные механизмы повреждения тканей [6, 32]. Поэтому прекращение ингаляционной глюкокортикоидной терапии приводит к обострению БА [23].

За последние 10 лет значительно увеличились дозы ингаляционных глюкокортикоидов — с десятков до сотен и тысячи микрограммов в сутки, а в последнее время до 2000 мкг/сут, и уже есть данные по применению значительно больших доз [38, 43]. Этот факт можно рассматривать как выражение того, что глюкокортикоиды далеко не всегда могут контролировать воспалительный процесс в бронхах. Опасность лечения таких больных только глюкокортикоидами и бронходилататорами без соответствующей этиотропной терапии заключается в том, что оно будет приводить к развитию глюкокортикоидрезистентных и глюкокортикоидзависимых

мых форм БА и формированию аутоиммунных ее вариантов. "Устраняя причину, устраняешь болезнь", — гласит один из постулатов Гиппократ. Только с учетом этого постулата можно надеяться на хороший результат лечения.

У лиц с неатопической конституцией аллергены не вызывают каких-либо проявлений. Ирританты и инфекция вызывают банальные бронхиты. Воспалительный процесс в бронхах хотя и отличается по клеточному составу, характеру экссудата и некоторым другим признакам от такового у лиц с атопической и псевдоатопической конституцией, но также будет вызывать развитие гиперреактивности бронхов и обструкцию дыхательных путей. В ряде случаев это создает трудности в дифференциальной диагностике между БА и хроническим бронхитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. // Клин. мед. - 1987. — № 7. — С. 6-10.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. — 1996. — Приложение.
3. Гуцин И. С. // Пат. физиол. - 1999. - № 1. - С. 24-32.
4. Олинг А. // Там же. — С. 6—14.
5. Палеев Н. Р., Ильченко В. А. // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 3. - С. 55.
6. Пыцкий В. И. // Сборник трудов 2-го Национального конгресса РААКИ. - М., 1998. - С. 139-157.
7. Тернер Уорвик М. Иммунология легких: Пер. с англ. — М., 1982.
8. Федосеев Г. Б., Емельянов А. В. // Тер. арх. - 1991. — Т. 63, № 3. - С. 74.
9. Benitez M. F., Oehling A. // Int. J. Immunorehabil. — 1997. — Vol. 7. - P. 17.
10. Bos J. D., Sillevs Smitt J. H. // J. Eur. Acad. Dermat. Venerol. - 1996. - Vol. 7. - P. 101-114.
11. Bosso J. V., Schwartz L. B., Stevenson D. D. // J. Allergy. — 1991. - Vol. 88. — P. 830-837.
12. Chan S. C, Li S.-H., Hanifin J. M // J. Invest. Dermatol. — 1993. - Vol. 100. - P. 681—684.
13. Chatman M., Bleecker E. R., Smith P. L. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1982. - Vol. 126, N 2. - P. 235.
14. Clementsen P., Norn S., Kristensen S. et al. // Allergy. — 1990. - Vol. 45. - P. 402-408.
15. Cookson W. O. C. M. // Allergol. Intern. - 1996. - Vol. 45, N 1. - P. 3.
16. Cundell D., Danks J., Phillips M., Davies R. // Clin. Allergy. - 1984. - Vol. 14, N 5. - P. 433-442.
17. Daniels S. E., Bhattacharrya S., James A. et al. // Monthly Nature. - 1996. - Vol. 4, N 9. - P. 5.
18. Findeisen D. G. R. Asthma Bronchiale. Pathogenese — Klinik — Prophylaxe — Therapie. — Jena, 1980.
19. Fuchs E. Bronchial Asthma. — Basel, 1981.
20. Godard Ph., Bousquet J., Michel F. B. // Clin. Asthma Rev. — 1997. - Vol. 1, N 1. - P. 19—22.
21. Hanifin J. M., Chan S. C. // J. Invest. Dermatol. - 1995. — Vol. 105. - P. 84s-88s.
22. Hanifin J. M., Chan S. C., Cheng J. B. et al. // Ibid. - 1996. - Vol. 107. - P. 51-56.
23. Hashtele T., Jannnen M., Kava T. et al. // New Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 331. - P. 700—705.
24. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis // Allergy. — 1994. — Vol. 49. — Suppl. 19.
25. Kay A. B. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1987. - Vol. 135, N 5. - P. 1200.
26. Lane D., Storr A. Asthma. The Facts. — New York; Toronto, 1979.
27. Lee T. H., Nagakura T., Cromwell O. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1984. - Vol. 129, N 3. - P. 409-412.
28. Mathov E. // Allerg. et Immunol. - 1981. - Vol. 9, N 3. - P. 241-256.
29. Mygind N. // Allergy. - 1979. - Vol. 34. - P. 195.
30. Nelson H. S. // Ann. Allergy. - 1985. - Vol. 55, N 3. - P. 441.
31. Pauwels R., Snashall P. D. A Practical Approach to Asthma. — 1986.
32. Pytsky V. I. // Allergol. Clin. Immunol. - 1991. - Vol. 1, N 6. - P. 359-367.
33. Ring J., Allen D., Mathison D. A., Spiegelberg H. L. // J. Allergy. - 1979. - Vol. 63, N 3. - P. 177.
34. Sampson H. A., Broadbent K. R., Bernhisel-Broadbent J. // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321, N 4. - P. 228.
35. Seale J. P., Piper P. J. // Lancet. - 1978. - N 8102. - P. 1215.
36. Sladek K., Szczeklik A. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1992. — Vol. 145. - P. A17.
37. Stevenson D. D., Pleskow W. W., Gurd J. G. et al. // Pseudoallergic Reactions Involvement of Drugs and Chemicals. — Basel, 1982. - Vol. 3. - P. 133-156.
38. Szeffler S. J. // Clin. Asthma Rev. - 1997. - Vol. 1, N 3. - P. 139.
39. Szentivanyi A. // J. Allergy. - 1968. - Vol. 42. - P. 204.
40. Thompson N. C., Patel K. P., Kerr J. W. // Thorax. - 1978. — Vol. 33, N 6. - P. 694-699.
41. Tung R., Lichtenstein L. M. // J. Immunol. — 1982. — Vol. 128. - P. 2067.
42. Walker C., Bode E., Boer L. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. - Vol. 146. - P. 109—115.
43. Wilson J. W. // Clin. Asthma Rev. - 1997. - Vol. 1, N 1. - P. 33-36.