

30. Thorsson L., Dahlstrom K., Edsbacker S. et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects // Br. J. clin. Pharmacol.— 1997.— Vol.43.— P.155—161.
31. Todd G., Danlop K., Carson D., Shields M. Adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155, № 4, Pt 2.— № A356.
32. Trescoli-Serrano C., Ward W.J., Garcia-Zarco M. et al. Gastrointestinal absorption of inhaled budesonide and beclomethasone: has it any significant systemic effect? // Ibid.— 1995.— Vol.151, № 4, Pt 2.— № A375.
33. Tunec A., Sjodin K., Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an anti-asthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes // Drug Metab. Dispos.— 1997.— Vol.25.— P.1311—1317.
34. Van den Bosch J.M., Westermann C.J.J., Edsbacker J. et al. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide // Biopharm. Drug Dispos.— 1993.— Vol.14.— P.455—459.
35. Wieslander E., Delander E.L., Jarkelid L. et al. Pharmacological importance of the reversible fatty acid conjugation of budesonide studied in a rat cell line in vitro // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1998.— Vol.19.— P.1—9.
36. Wurthwein G., Render S., Rodewald P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids // Pharm. Ztg, Wiss.— 1992.— Bd 137.— S.161—167.

Поступила 26.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.148-092

В.И.Немцов, Г.Б.Федосеев

ФОРМИРОВАНИЕ И РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ЧАСТЬ I

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

В 1992 году исполнилось 100 лет с момента первого четкого определения бронхиальной астмы (БА) как воспалительного заболевания: W.Osler назвал БА особой формой воспаления мелких бронхов ("a special form of inflammation of the smaller bronchioles") в своей изданной в Нью-Йорке в 1892 году книге "The principles and practice of medicine". За прошедшие 100 лет появилось много новых данных о патофизиологии и биохимии воспаления вообще и при БА в частности. Но даже созданный в 1993 году текст "Global Strategy for Asthma Management", включающий определение БА как хронического персистирующего воспаления бронхов, содержит указания на неясность многих звеньев патогенетической цепи феноменов, которая приводит к тому особому, как писал еще W.Osler, воспалению бронхов, клинически реализующемуся в симптомокомплекс, известный под названием БА *sui generis*.

Известно большое количество факторов внешней среды (животные, растительные и пищевые аллергены, домашняя пыль, лекарства, различные irritants, в том числе табачный дым и другие поллютанты, физические воздействия, инфекционные агенты — вирусы, бактерии, грибы), которые являются для больных БА причиннозначимыми и приводят у них к воспалительным изменениям бронхов и нарушению бронхиальной проходимости. Со всеми этими факторами каждый человек встречается постоянно или эпизодически, но чаще всего они либо не оказывают на него никакого клинически явного воздействия, либо приводят к развитию острого или хронического воспаления бронхов (инфекционные агенты, поллютанты), но без формирования БА, либо вызывают острую бронхоспастическую реакцию (сильные irritants в большой

концентрации, некоторые химические соединения, специфически действующие на определенные рецепторы бронхов, например, фосфорорганические вещества), сравнительно быстро и бесследно проходящую после удаления пациента из зоны действия или (и) нейтрализации вызывающего патологическую реакцию химиката. БА является уделом 4—8% лиц из всей популяции, и совершенно очевидно, что для того, чтобы безвредные (или вызывающие другие патологические состояния) для большинства людей факторы оказались у определенной группы лиц патогенными, необходима извращенная реакция на воздействие этих факторов. Иными словами, необходимо наличие у этих людей различных биологических дефектов (БД). Под БД мы понимаем не проявляющиеся клинически (до определенного времени) нарушения функционирования различных органов и систем на разных уровнях: субклеточном, клеточном, органном и организменном. Они могут быть выявлены до развития клинически явного заболевания и у практически здоровых людей при применении нагрузочных методов исследования, а на клеточном и субклеточном уровнях — путем специальных лабораторных тестов.

БД могут быть врожденными и приобретенными, возникая в разные периоды жизни человека.

Врожденные	Приобретенные
Генетически детерминированные БД	БД, формирующиеся в ранний постнатальный период и в первый год жизни
БД, формирующиеся в процессе беременности и родов	БД, формирующиеся в течение жизни

В настоящее время никто не сомневается в значимости генетической предрасположенности для развития БА, и вопрос заключается в выяснении характера генетического дефекта. Сейчас известно около 80 000 человеческих генов и около 3000 моногенных болезней, которые наследуются по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. БА к подобным заболеваниям не относится, и вместе с такими распространенными болезнями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, ревматизм, шизофрения и ряд других формирует группу "комплексных генетических болезней" ("*Complex genetic disorders*"), в развитии которых участвуют нарушения различных групп генов (полигенное наследование). При этом зачастую необходимым условием проявления патологического состояния является воздействие тех или иных факторов внешней среды [43].

В основе аллергического воспаления бронхов при atopической БА находится IgE-опосредованный воспалительный ответ на различные экзоаллергены, связанный с привлечением в дыхательные пути клеток воспаления и выделением ими биологически активных веществ (БАВ). Сейчас стало ясно, что не только эта форма БА, но также и неатопическая ("*intrinsic*") БА имеет явную генетическую предрасположенность [34]. В 1988 году группа исследователей во главе с J. Hopkin [12] предположила, что состояние атопии наследуется по аутосомно-доминантному типу и генетический дефект локализуется в коротком плече 11 хромосомы, близко к центромеру — locus q 13, который кодирует синтез β -цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcER1). При этом манифестация болезни проходит при наследовании по материнской линии [44]. Однако при всей значимости нарушений в локусе 11 q 13 в настоящее время очевидно, что atopические болезни не являются моногенными, в их развитии участвуют различные группы генов и это сейчас постулируется также и авторами открытия вышеуказанного локуса [29]. Так, показано, что в локусе q 31 5-й хромосомы находится кластер генов, кодирующих синтез различных цитокинов, и с геном, кодирующим синтез интерлейкина 4, сцеплен ген, ответственный за уровень суммарного IgE [28]. В свою очередь установлена связь этой группы генов с соседней группой генов, ответственной за возникновение бронхиальной гиперреактивности [35]. Есть основания считать, что вблизи кластера цитокиновых генов на 5-й хромосоме находится ген, кодирующий синтез β_2 -адренорецептора. Выявлено 9 мутаций этого гена, в результате которых происходят замены единичных аминокислот в белковой цепи β_2 -адренорецептора, но большинство этих мутаций у больных БА встречается не чаще, чем во всей популяции [37]. Все же одна мутация, приводящая к замене аргинина глицином в 16-м положении, коррелирует с более тяжелым течением БА, с возникновением ночных приступов удушья, что связывают с пониженной экспрессией β_2 -адренорецепторов при этой мутации [51]. Сейчас считается, что кластер цитокиновых генов на 5-й хромосоме, включающий локусы, кодирующие интерлейкины 4, 13, 5, интерферонрегулирующий фактор и

ряд других цитокинов, сцеплен с локусами, ответственными за синтез IgE, фенотипическое развитие бронхиальной гиперчувствительности и нарушения β_2 -адренорецепторов. Выдвинуто предположение о роли в этом сцеплении отличающейся генетическим полиморфизмом регуляторной зоны (промотора) интерлейкина 4 [9]. Поскольку выявлено сцепление между α -зоной локуса, ответственного за синтез рецепторов Т-лимфоцитов (TCR locus), и локусом, кодирующим синтез специфических IgE [30], предполагается, что генетический полиморфизм TCR-генов может объяснить индивидуальные особенности ответов различных больных БА на разные экзоаллергены [43]. У здоровых людей антигенспецифичные Т-лимфоциты проявляют черты, свойственные как Th 1-, так и Th 2-фенотипу, а у больных БА четко показано преобладание Th 2-фенотипа [38]. В связи с этим, по мнению S. Holgate (1993), ключевой вопрос в том, как различные генетические факторы и факторы внешней среды взаимодействуют, направляя развитие Т-лимфоцитов в сторону преобладания Th 2-клеток, синтезирующих активные провоспалительные медиаторы и стимулирующих синтез IgE, что и приводит к аллергической реакции у некоторых больных на одни, а у других больных на иные аллергены? Не исключается, что преобладание Th 2-клеток у больных аллергическими заболеваниями связано со специфическим микроокружением при аллергии, в частности, с повышенным синтезом стимулирующего образование Th 2-лимфоцитов интерлейкина 4, о кодировании которого одним из локусов 5-й хромосомы говорилось выше. Высказано также мнение о наследственно обусловленной гиперпродукции молекул адгезии, что способствует повышенному образованию Th 2-клеток у больных с атопией [23].

Наряду с аллергическим воспалением, гиперреактивность бронхов (ГРБ) — важнейший признак БА, и уже указывалось на возможность генетической предрасположенности к ее формированию. Однако однозначное постулирование наследования ГРБ по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [25] в последнее время отвергается. Получены многочисленные данные о наследовании atopического состояния и вторичного возникновения ГРБ на основе их аллергического воспаления. Скорее всего существуют две группы причин, приводящих к ГРБ: генетически детерминированная компонента этого патологического состояния, возможно, с доминантным типом наследования и невысокой степенью пенетрантности и приобретенная компонента, зависящая от развития аллергического воспаления бронхов, на фоне которого этот генетический дефект проявляется [44].

Наследственная предрасположенность к развитию ГРБ подтверждается сравнительными исследованиями бронхиальной реактивности здоровых родственников в семьях, где есть страдающие аллергическими заболеваниями члены и где таких заболеваний нет. Выявлена большая степень реактивности бронхов у людей первой группы. При этом установлена существенная роль возраста, пола, вирусных респираторных инфекций и курения в развитии ГРБ в обеих исследуемых группах,

что подчеркивает мультифакторность формирования ГРБ [50]. Предполагается, что клинически бессимптомная ГРБ, по некоторым данным выявляемая у 30% людей при случайной выборке, является фактором риска развития обструктивной патологии легких [54]. Вероятно, наибольшая прогностическая значимость бессимптомной ГРБ, детерминированной генетически, имеется у тех, кто болеет различными аллергическими заболеваниями [11], а в некоторых случаях ГРБ является маркером существующего до определенного времени без клинических проявлений персистирующего аллергического воспаления бронхов [31].

Уже многие годы при изучении генетических БД при комплексных генетических болезнях используют связь различных антигенов тканевой совместимости у человека (*HLA — Human Leukocyte A-System*) и определенных патологических состояний: вероятно, имеет значение сцепление HLA-комплекса с некоторыми генами, важными для развития тех или иных болезней, а также не исключается включение антигенных детерминант системы в патогенез определенных заболеваний через биохимическую структуру своих молекул. В первые годы активно изучались антигены I класса HLA-системы, и теперь хорошо известна ассоциация HLAB8-антигена с аутоиммунными болезнями [48]. Сейчас считается, что этот антиген играет определенную роль в патогенезе atopического состояния: показано, что лимфоциты людей с гаплотипом B8/DR 3 выделяют больше провоспалительного цитокина — интерлейкина 4, стимулирующего синтез IgE, и меньше тормозящего его синтез γ -интерферона [10]. В последнее время больший интерес вызывают антигены II класса HLA-системы, которые играют ключевую роль в презентации антигена и тем самым влияют на иммунный ответ. Имеется большое количество публикаций, которые описывают связь тех или иных антигенов II класса HLA-комплекса с аллергией и тем или иным аллергеном. Так, например, показано, что 95% больных, реагирующих на антиген "aV" амброзии, являются носителями фенотипа HLA DR2/DW2 [27], а среди больных детей с аллергией к клещам домашней пыли преобладает фенотип HLA DQW2 [21]. Однако полной ясности в этом вопросе нет: фундаментальное исследование *R. Young et al.* [56], изучивших реакцию у 31 человека на 6 самых распространенных аэроаллергенов, не показало достоверной связи антигенов HLA-системы и аллергических реакций. В настоящее время следует считать, что присутствие определенных HLA-аллелей необходимо для развития болезни, в частности, из-за роли антигенов II класса в презентации антигенов и привлечении Т-лимфоцитов. Но этого само по себе недостаточно, и для клинического проявления заболевания нужна комбинация соответствующего аллеля HLA-системы с одним или несколькими генами, в частности в TCR-локусе [43]. При этом следует подчеркнуть, что наследуется не только и даже не столько предрасположенность к atopической реакции как таковой, но и ее характер: у родителей, больных БА, потомство достоверно чаще болеет БА, а не другими аллергическими болезнями, например, экземой или

аллергическим ринитом, и *vice versa* [14], но вполне возможно, что генетическая предрасположенность к определенному аллергическому заболеванию наследуется независимо от генетической предрасположенности к atopическому статусу [44].

Генетически обусловленные БД могут быть и не связаны с нарушением иммунного гомеостатизма и бронхиальной реактивности непосредственно, а проявляться на ином уровне, отягощая наследственную предрасположенность к atopии и ГРБ. Высказываются предположения о роли мутации гена, кодирующего синтез глюкокортикоидного рецептора, в развитии atopии. Такая мутация найдена у больных с семейным нарушением тканевой чувствительности к глюкокортикоидам [22], однако изучение группы кортикостероид-резистентных больных БА не выявило у них этой мутации [24], поэтому вопрос о том, является ли резистентность к кортикостероидам у больных БА генетически детерминированной, требует дальнейшего изучения. Генетические БД могут лежать в основе нарушения ряда БАВ, оказывающих провоспалительное действие. Так, существует наследственная предрасположенность к дисбалансу калликреин-кининовой системы, состоящей из кининов, кининообразующих и кининазразрушающих ферментов. Есть люди, обладающие генетически более мощным потенциалом биосинтеза калликреина, а другие — его ингибиторов [5]. Повышенное накопление кининов приводит к воспалительным реакциям, бронхоспазму, нарушению микроциркуляции и нередко определяется у больных БА, возникшая, конечно, по разным причинам, но у некоторых больных не исключается генетический дефект выделения кининазразрушающих ферментов. У больных БА встречается также генетически обусловленное нарушение антипротеазной активности, что играет существенную роль в патогенезе заболевания. Обнаружена неспецифическая ГРБ, астматический бронхит и БА у лиц с генетическим дефектом α_1 -ингибитора протеаз, в частности, у гетерозиготных носителей гена дефицита α_1 -ингибитора протеаз [45]. Выделено два главных аллеля, связанных с дефицитом α_1 -антитрипсина: "S" и "Z". Гомозиготное состояние по этим аллелям приводит к развитию первичной эмфиземы легких, но у гетерозигот также часто развивается патологическое состояние. Установлено достоверно более частое носительство гетерозиготного "Z"-аллеля гена α_1 -антитрипсина у детей, больных БА [26]. Другие авторы показали, что в семьях больных БА среди кровных родственников чаще встречаются "S"-гетерозиготы и это коррелирует с развитием ГРБ [49]. Дефицит других антипротеазных ферментов также может играть роль: установлена связь БА с низким уровнем α_1 -антитрипсина [26].

Определенные генетические БД могут способствовать развитию инфекционно-зависимой БА. Считается, что существуют больные, склонные к развитию хронической инфекции в бронхах ("*infectionprone*"). Это может быть связано с первичными иммунными дефектами местной защиты, а также с повышенной экспрессией рецепторов адгезии бактерий на эпителиаль-

ных клетках [55]. Протеазы и оксидазы, генерируемые активированными под действием бактериальных токсинов нейтрофилами и альвеолярными макрофагами, как сейчас считается, не способны различать микробные клетки и собственные клетки макроорганизма, что в условиях нарушения регуляторных механизмов, ограничивающих воспалительную реакцию, приводит к повреждению тканей, прежде всего за счет нейтрофильной эластазы и активных форм кислорода [16]. Повреждение эпителия приводит к появлению новых мест для адгезии бактерий [32], что замыкает "порочный круг". Тем более такой механизм возможен при генетически обусловленном дефиците антиоксидантных систем, что приводит к нарушению регуляции активности воспаления и накоплению свободных радикалов [2]. Накопление активных форм кислорода может играть роль в формировании аутоиммунного процесса, поскольку одна из таких форм — пероксид водорода — относительно устойчива, способна к длительной диффузии и модификации эндогенных макромолекул, что приводит к появлению тканевых структур со свойствами аутоантигенов [1]. Кроме этого, некоторые бактерии, а также вирусы благодаря молекулярной мимикрии не только способны противостоять антителным реакциям хозяина за счет блокирования образования антител, но также провоцировать аутоиммунные реакции, нарушая толерантность к собственным антигенам [4]. Таким образом, ряд генетических БД, последствия которых накладываются и взаимно отягощают друг друга, могут в итоге привести к клинической манифестации инфекционно-зависимой БА, в том числе с включением аутоиммунного механизма патогенеза.

Общеизвестна роль вирусов в развитии обострений БА, хотя не исключено их значение в формировании самой болезни [17], тем более интересными представляются данные о роли генетических факторов в персистенции и распространении вирусов по бронхиальному дереву. Для реализации этих процессов необходима активность эпителиальных протеаз, расщепляющих гемагглютининовый гликопротеин вируса (в частности, различные типы вируса гриппа), что усиливает тканевую тропизм, патогенность вируса и играет решающую роль в распространении инфекции. Если клетки бронхиального дерева не содержат необходимого для активации данного типа вируса протеаз, вирусная инфекция остается локализованной, и не исключается, что этот процесс в ряде случаев определяется генетически детерминированным клеточным биохимическим профилем [41]. Воздействие инфекционных агентов, а также поллютантов приводит к повреждению цилиарного эпителия и ослаблению его связи с базальными клетками и базальной мембраной, что способствует проникновению в подслизистую аллергенов и других стимуляторов воспаления и чаще всего является вторичным. Но не исключено, что у некоторых больных БА структурные изменения эпителия, ослабление связи эпителия с базальными клетками, нарушения десмосом возникают как первичный генетический дефект.

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных о различных генетически

детерминированных биологических дефектах, которые лежат в основе формирования БА путем нарушения функции прежде всего иммунной системы и органов дыхания.

Врожденные БД, помимо генетически детерминированных, могут формироваться в процессе беременности и родов. В настоящее время можно считать доказанным роль курения матери во время беременности в развитии у младенцев так называемого "синдрома плохих бронхов" [3]. Если такой ребенок живет в хороших условиях, то длительное время может сохраняться состояние компенсации, однако любое воздействие неблагоприятных факторов внешней среды (поллютанты, инфекционные агенты, аллергены) может вызвать развитие воспаления (инфекционного или аллергического) и манифестацию болезни. Показано также, что дети курящих во время беременности матерей имеют более высокий уровень IgE по сравнению с детьми некурящих матерей [40]. Более высокий уровень IgE коррелирует также с большим размером окружности головы новорожденного и низким весом при рождении, что может быть связано не только с курением беременных, но и с особенностями их питания, влияющими на рост и созревание тимуса плода — важнейшего органа иммунной системы. Предполагается, что размеры головки новорожденного являются маркером развития у него иммунной системы [20]. По мнению *J. Warner et al.* (1996), большая значимость передачи аллергии по материнской линии объясняется тем, что цитокины Th 2-лимфоцитов проходят плацентарный барьер и влияют на плод, стимулируя его Th 0-лимфоциты дифференцироваться в Th 2. Это происходит в основном во 2-м триместре беременности. Матери, страдающие атопией, уже имеют в циркуляции повышенный уровень цитокинов Th 2-клеток, и тем самым у их детей во внутриутробном периоде развивается дисбаланс Th 2- и Th 1-клеток, что приводит к повышению уровня IgE. Авторы считают, что большая частота в популяции аллергических заболеваний связана с большой фертильностью женщин с атопией, так как при дисбалансе Th 2- и Th 1-лимфоцитов у них снижено количество цитокинов Th 1-лимфоцитов, некоторые из которых (интерлейкин 2, γ-интерферон) играют роль в возникновении спонтанных аборт. Некоторые вирусные инфекции у женщин в период беременности также могут способствовать возникновению у плода БД, в частности, влияющих на функционирование иммунной системы и нормальное развитие бронхиального дерева.

Помимо врожденных, БД могут быть приобретенными, и здесь особую роль играет ранний постнатальный период, первый год жизни младенца. Показано, что степень инфицированности помещения, где живет новорожденный в первый год жизни, клещами домашней пыли коррелирует с развитием ГРБ и БА к 11 годам, независимо от того, страдали родители аллергическими заболеваниями или нет [46]. Получены доказательства того, что элиминация из диеты детей первого года жизни яиц и коровьего молока приводит к достоверному снижению частоты экземы и бронхи-

альной обструкции у детей, рожденных матерями, страдавшими atopическими болезнями [8]. Большую роль играют перенесенные в раннем детстве вирусные инфекции. Показано, что перенесенная в раннем детстве респираторно-синцитиальная вирусная инфекция предрасполагает к развитию опосредованной IgE ГРБ и БА [42]. Это во многом связано со способностью вирусных белков вызывать избирательную пролиферацию Th 2-лимфоцитов и связанное с этим аллергическое воспаление бронхов [6]. Другой механизм воздействия вирусов — повреждение эпителия бронхов, что способствует проникновению в подслизистую ингаляционных аллергенов и провоцирует развитие болезни. Таким образом, прослеживается связь между двумя факторами внешней среды (вирусы и аллергены, или поллютанты и аллергены), которые, взаимодействуя друг с другом, приводят к БА [39]. Имеются сведения о том, что значительный процент детей, перенесших в раннем детстве бронхиолит — вирусное заболевание нижних дыхательных путей, проявляющееся воспалительной их обструкцией, впоследствии заболевают БА [33]. Впрочем, не исключено, что некоторые из этих детей имеют генетическую предрасположенность к развитию бронхиолита и повышенную реактивность бронхов еще до инфицирования вирусом [47]. Нарушение активности сурфактанта, играющего важнейшую роль в маскировке рецепторов эпителия бронхов, что предотвращает воздействие ирритантов на эпителий [18], может быть связано с питанием в раннем детстве. Показано, что у детей, страдающих БА, достоверно реже в диете использовался рыбий жир или (и) жирные сорта рыбы, содержащие фосфолипиды, необходимые для синтеза сурфактанта [19].

Многие факторы внешней среды, прежде всего поллютанты, могут вызывать формирование БД в разном возрасте на протяжении всей жизни. В экспериментальных моделях на животных показана роль предшествующей экспозиции таких поллютантов, как озон, двуокись серы, нитроокиси, и последующей за их воздействием сенсibilизации нижних дыхательных путей к различным аллергенам (*Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes*, 1991). Важным фактором, способствующим развитию БД, остается курение: показано, что у многих курящих повышен уровень IgE, и это изменение играет самостоятельную роль в ухудшении с возрастом бронхиальной проходимости, наряду с нарушениями ФВД, свойственными курению как таковому [15]. Доказано влияние продуктов табачного дыма в развитии сенсibilизации бронхиального дерева [52]. Во многих исследованиях показано, что неспецифическая ГРБ, которая встречается в популяции значительно чаще, чем БА, и, в частности, определяется в клинически бессимптомных случаях, изменяется с возрастом: она весьма часто регистрируется у детей, затем снижается и достигает самого низкого уровня в течение пятого десятилетия, а потом вновь нарастает с 60 лет, однако у курильщиков ГРБ с годами наоборот нарастает [31]. Обнаружена корреляция этого показателя с эозинофилией периферической крови [13]. Такие изменения

регистрируются как у людей с признаками атопии (без клиники БА), так и у клинически здоровых людей [13], что может рассматриваться как БД, при определенных условиях приводящих к развитию БА. Возникающие в течение жизни нарушения функционирования различных систем (иммунной, эндокринной, нервной), прежде всего на регуляторном уровне, могут выступать в качестве вторичных (приобретенных) БД, декомпенсация которых вызывает клиническую манифестацию заболевания. Хотя и в этих случаях скорее всего развитие именно БА возможно лишь при наличии соответствующего врожденного (первичного) БД, проявлению которого (или которых) способствуют новоприобретенные дефекты.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают, что БА относится к числу хронических заболеваний, возникновение которых возможно только в результате клинической манифестации биологических дефектов, а их разнообразные сочетания определяют особенности течения клинко-патогенетических вариантов болезни.

Во второй части статьи будут представлены результаты многолетних исследований нарушения функции различных органов и систем у больных БА и их здоровых кровных родственников и трактовка этих нарушений в рамках разрабатываемой концепции биологических дефектов, проведенных на кафедре госпитальной терапии им.акад.М.В.Черноруцкого СПб Медицинского Университета и в Государственном научном центре пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.6—17.
2. Кубышкин А.В. Значение свободнорадикального окисления в развитии бронхолегочных заболеваний // Сов. мед. — 1989. — № 6. — С.26—30.
3. Куммер Ф. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх. — 1995. — № 12. — С.66—71.
4. Пинчук А.М. Молекулярная мимикрия как фактор патогенности микроорганизмов // Успехи соврем. биол. — 1992. — Т.112, № 2. — С.225—257.
5. Рябов С.И., Кучер А.Г., Котовой Ю.О., Касонов И.Г. Роль калликреин-кининовой системы в формировании гипертензии при гломерулонефрите // Клин. мед. — 1990. — № 12. — С.22—25.
6. Alwan W., Record F., Openshaw P. Phenotypic and functional characterization of T-cell lines specific to individual respiratory syncytial virus proteins // J. Immunol. — 1993. — Vol.15. — P.S211—S218.
7. Annema J., Sparou D., O'Connor G. et al. Chronic respiratory symptoms and increased airways responsiveness to methacholine are connected with peripheral blood eosinophilia in older men // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol.6, Suppl.1. — P.394.
8. Arshad J., Matthews S., Gant C., Hide D. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy // Lancet. — 1993. — Vol.339. — P.1493—1497.
9. Boyer S., Pereira L., Palmer P. et al. Confirmation of the presence of a polymorphism in the interleukin 4 promoter in an asthmatic cohort (abstract) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.A.470.
10. Candore G., Colucci M., Modica M., Caruso C. HLA-B8, DR3 T cell impairment is completely restored by in vitro treatment with interleukin-2 // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1991. — Vol.13. — P.551—561.

11. *Clini E., Fogazzi G., Foglio K. et al.* Bronchial hyperresponsiveness in chronic nasal obstruction // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, Suppl.18.— P.85 S.
12. *Cookson W., Hopkin J.* Dominant inheritance of atopic immunoglobulin E responsiveness // *Lancet.*— 1988.— Vol.1.— P.86—88.
13. *de Diego A., Perpina M., Pellicer G. et al.* Bronchial responsiveness in asthmatic and nonasthmatic individuals are important eosinophilis? // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.328 S.
14. *Dold S., Wjst E., von Mutius P. et al.* Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis // *Arch. Dis. Child.*— 1992.— Vol.67.— P.1018—1022.
15. *Dow L., Coggon D., Campbell M. et al.* The interaction between immunoglobulin E and smoking in airflow obstruction in the elderly // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.402—407.
16. *Feldman C., Anderson R., Kanthakumar K. et al.* Oxidant-mediated ciliary dysfunction in human respiratory epithelium // *Free Radic. Biol. Med.*— 1994.— Vol.17.— P.1—10.
17. *Gern J., Busse W.* The effects of rhinovirus infections on allergic airway responses // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.S40—S45.
18. *Hills B.* Asthma: is there an airway receptor barrier? // *Thorax.*— 1996.— Vol.51.— P.773—776.
19. *Hodge L., Salome C., Peat J. et al.* Oily fish consumption reduces the risk of childhood asthma // *Australian and New Zealand. Annual Scientific Meeting: Proceedings.*— Hobart, 1995.— № 38.
20. *Holgate S.* Asthma: past, present and future // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1507—1520.
21. *Hsieh K.-H., Shien C.-C., Hsien R.-P., Liu W.-J.* Association of HLA-DQw2 with Chinese childhood asthma // *Tissue Antigens.*— 1991.— Vol.38.— P.181—182.
22. *Hurley D., Accili C., Stratakis C. et al.* Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance // *J. Clin. Invest.*— 1991.— Vol.38.— P.181—182.
23. *Jung K., Linse F. et al.* Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM-1 and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin // *Allergy.*— 1996.— Vol.51.— P.452—460.
24. *Lane S., Arm D., Staynov D., Lee T.* Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11.— P.42—48.
25. *Longo G., Strinati R., Poli F., Fumi F.* Genetic factors in non-specific bronchial hyperreactivity // *Am. J. Biol. Child.*— 1987.— Vol.14.— P.331—334.
26. *Lindmark B., Svenonius E., Eriksson S.* Heterozygotes antichymotrypsin and PiZ #a1 antitrypsin deficiency: prevalence clinical spectrum in asthmatic children // *Allergy.*— 1990.— Vol.45.— P.197—203.
27. *Marsh D., Huang S.* Molecular genetics of human immune responsiveness to pollen allergens // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.21, Suppl.1.— P.168—172.
28. *Marsh D., Neely J., Breazcale D. et al.* Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31 markers and total serum immunoglobulin E concentrations // *Science.*— 1994.— Vol.264.— P.1152—1156.
29. *Moffat M., Sharp P., Faux J. et al.* Factors confounding genetic linkage between atopy and chromosome 11q // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.22.— P.1046—1051.
30. *Moffat M., Hill M., Cornelis F. et al.* Genetic linkage of T-cell receptor #a/b complex to specific responses // *Lancet.*— 1994.— Vol.343.— P.1597—1600.
31. *Neijens H.* Determinant and regulating processes in bronchial hyperreactivity // *Lung.*— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.268—277.
32. *Niedermaier M.* The pathogenesis of airway colonisation: lessons learned from the study of bacterial adherence // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.1737—1740.
33. *Pifferi M., Bertelloni C., Viegli et al.* Airway response to a bronchodilator in healthy parents of infant with bronchiolitis // *Chest.*— 1994.— Vol.105.— P.706—709.
34. *Pirson F., Charpin D., Sansonetti A. et al.* Is intrinsic asthma a hereditary disease? // *Allergy.*— 1991.— Vol.46.— P.367—371.
35. *Postma D., Bleecker E., Ameling P. et al.* Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol.333.— P.894—900.
36. *Del Prete G.* Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy // *Allergy.*— 1992.— Vol.47.— P.450—455.
37. *Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett B.* Notions in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in non- and asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1993.— Vol.8.— P.334—339.
38. *Robinson D., Hamid Q., Ying S. et al.* Evidence for a predominant "Th2 type" bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol.326.— P.298—304.
39. *Rose R., Pinkston P., Skornik W.* Altered susceptibility to viral respiratory infection during short-term exposure to nitrogen dioxide // *Health Eff. Int. Respir. Rep.*— 1989.— Vol.24.— P.1—24.
40. *Royal College of Physicians* // *Smoking and the Young.*— London, 1992.— P.1—23.
41. *Rott R., Klenk H.-D., Nagai Y., Tashiro M.* Influenza viruses, cell enzymes and pathogenicity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152, Suppl.— P.16—19.
42. *Russi J., Delfraro A., Borthagaray M. et al.* Evaluation of immunoglobulin E-specific antibodies and viral antigens in nasopharyngeal secretions of children with respiratory syncytial virus infections // *J. Clin. Microbiol.*— 1993.— Vol.31.— P.819—823.
43. *Sandford A., Shirakawa T., Moffat M. et al.* Localisation of atopy and #B subunit of highaffinity IgE receptor (Fc#eR1) on chromosome 11q // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.332—334.
44. *Sandford A., Weir T., Pare P.* The genetics of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153.— P.1749—1765.
45. *Silverman E., Pierce J., Province M. et al.* Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates // *Ann. Intern. Med.*— 1989.— Vol.111.— P.982—991.
46. *Sporic R., Holgate S., Platts-Mills T., Cogswell J.* Exposure to house dust mite allergen (Der pt) and development of asthma in childhood // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.502—507.
47. *Le Souef P., Gcelhoed G., Turner B. et al.* Response of normal infants to inhaled histamin // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139.— P.62—66.
48. *Tiwari J., Terasaki P.* HLA and Disease Associations.— New York: Springer Verlag, 1985.
49. *Townley R., Bewtra A., Wilson A. et al.* Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.77.— P.101—107.
50. *Townley R., Southard J., Radford P. et al.* Association of MS Pi phenotype with airway hyperresponsiveness // *Chest.*— 1990.— Vol.98.— P.591—599.
51. *Turki J., Pak J., Green S. et al.* Genetic polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol.95.— P.1635—1641.
52. *Venables K., Topping M., Howe W. et al.* Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol.290.— P.201—204.
53. *Warner J., Jones A., Miles E. et al.* Maternofetal interaction and allergy // *Allergy.*— 1996.— Vol.51.— P.447—451.
54. *Weiss S.T., Ta Gek J., Weiss S.W. et al.* Airways hyperresponsiveness in a population sample of adults and children // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol.129.— P.898—902.
55. *Wilson R.* Outcome predictors in bronchitis // *Chest.*— 1995.— Vol.108, Suppl.— P.53—57.
56. *Young R., Dekker J., Wordsworth B. et al.* HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens // *Clin. Exp. Allergy.*— 1994.— Vol.24.— P.411—416.

Поступила 14.05.97.