

11. Fuller R. W., Dixon C. M. S., Dollery C. T., Barnes P. J. Prostaglandin D2 potentiates airway responses to histamine and methacholine // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 133.— P. 252—254.
12. Göran E. Asthma, a condition of surfactant deficiency // *Surfactant and Respiratory Tract.*— Amsterdam, 1989.— P. 273—281.
13. Hargreave F. E., Ryan G., Thompson N. C. et al. Bronchial

responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol. 83.— P. 1013—1026.

14. Nadel J. A., Barnes P. L., Holtzman M. J. Autonomic factors in the hyperreactivity of airway smooth muscle // *Handbook of Physiology. Vol. 3: The Respiratory System* / Ed. A. P. Fishman.— Washington, 1986.— P. 693—702.

Поступила 05.09.92

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-092

И. С. Гуцин, Р. С. Фассахов

ПОЗДНЯЯ РЕАКЦИЯ БРОНХОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт иммунологии МЗ РФ, Казанский ГИДУВ

Причинами недостаточной эффективности фармакотерапии при бронхиальной астме являются сложность и до настоящего времени недостаточная изученность механизмов, вовлекаемых в формирование бронхообструктивного синдрома. Это относится и к атопической бронхиальной астме, IgE-опосредованные механизмы активации клеток-мишеней и весь спектр высвобождаемых тучными клетками медиаторов при которой подробно изучаются.

При исследовании реакции шокового органа на экспозицию аллергена у атопических больных было показано, что, наряду с классической немедленной реакцией (НР), проявляющейся через 15—20 мин, развивается и так называемая поздняя реакция (ПР), проявляющаяся через 3—4 часа и достигающая максимума через 6—12 часов.

Детальный анализ клиники и исследование механизмов этой реакции позволили определить ее как «отсроченный» (поздний) по времени

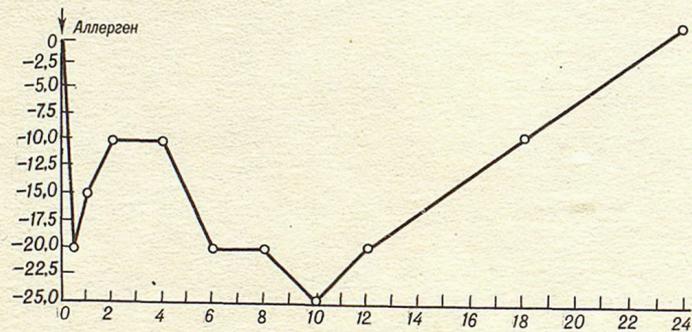
IgE-опосредованный ответ, характеризующийся воспалительно-клеточным инфильтратом, который проявляется в легких (обструкция воздухоносных путей), коже (отек и эритема), носу (блокада, заложенность) и конъюнктиве (отек) атопических больных через 3—12 часов после контакта с виновным аллергеном [21].

Развиваясь после провокационного ингаляционного теста примерно у 50 % больных атопической астмой, поздняя бронхоспастическая реакция сочетается с немедленной примерно у 40 % — в таком случае говорят о «двойном ответе» (рисунок), и значительно реже — у 15—25 % — возникает изолированно [36].

Механизмы НР изучены достаточно подробно, патогенез же ПР до конца не ясен, а клиническая значимость явно недооценивается.

Клинически чрезвычайно важным является то, что ПР бронхов сочетается с усилением неспецифической гиперреактивности бронхов, которое сохраняется после однократной ингаляции аллергена в течение нескольких дней, а иногда и недель [9]. Естественно, что был поставлен вопрос о том, насколько этот феномен и выраженность самой ПР связаны со степенью сенсибилизации к определенному аллергену, оцениваемой по уровню IgE-антител и кожной чувствительности.

На этот счет существуют явно противоречивые данные. В то время как в одних работах установлена прямая связь между этими показателями [10, 31, 42], в других работах эта связь отвергается [30]. Заслуживает внимания точка зрения, что ПР при бронхиальной астме может сформироваться практически у каждого больного при условии достаточно длительного аллергенного воздействия и при достижении критиче-



Реакция бронхов на ингаляцию аллергена домашней пыли.

По оси абсцисс — время в часах после ингаляции, по оси ординат — уменьшение ОФВ1, в процентах к исходному.

Таблица

Действие фармакологических препаратов на немедленную и позднюю астматические реакции, вызванные провокационной ингаляционной пробой с аллергеном

Препараты	Характер действия на	
	НР	ПР
Кортикостероиды	Без эффекта	Угнетение
Интал	Угнетение	Угнетение
Недокромил	Угнетение	Угнетение
β -симпатомиметики	Угнетение	Без эффекта
Ксантиновые производные	Угнетение	Без эффекта
H ₁ -антигистаминные	Частично угнетают	Частично угнетают

ской для конкретного больного дозы аллергена [10, 17, 28].

Кроме времени проявления, между НР и ПР выявлены и другие существенные различия. Прежде всего это относится к чувствительности НР и ПР к различным терапевтическим воздействиям. Так, развитие НР предотвращается предварительной ингаляцией β -адреномиметиков, не оказывающих влияния на ПР [4]. Напротив, предварительное применение кортикостероидов не влияет на развитие немедленных бронхоспастических реакций [4, 5, 37] (таблица).

НР разрешается, как правило, спонтанно через 1—1,5 часа, ПР обычно завершается в течение 24 часов, причем, несмотря на то, что после контакта с аллергеном прошло много времени, выраженность обструкции бронхов при ПР, как правило, выше, чем при НР.

Наиболее важным различием между ПР и НР является то, что только у больных, развивающих ПР, но не изолированную НР, выявлено повышение неспецифической гиперреактивности бронхов, совпадающее по времени с развитием ПР и персистирующее затем в течение нескольких дней [7].

Из этого следует, что в основе формирования ПР и НР лежат различные, хотя и связанные между собой, механизмы.

Механизмы формирования ПР. Первоначально предполагалось, что ПР развивается по III иммунокомплексному типу реакций. Это предположение Перус [38] основывалось на:

времени проявления ПР — 3—8 и более часов, совпадающем с таковым при реакции III типа; клинической эффективности стероидных гормонов, что также характерно для артюсоподобных реакций;

наличии высоких уровней преципитинов в крови у больных с ПР, но следует отметить, что эта серия исследований проводилась группой Перус у больных с сенсibilизацией к аллергену *Aspergillus*, для которых характерно высокое содержание преципитинов.

Вместе с тем, у этих больных отсутствовали системные поражения, характерные для иммунокомплексной патологии: лихорадка, лимфаденопатия, поражение почек и суставов, а также не было выявлено характерного для реакций III типа падения уровня комплемента в сыворотке крови [42, 47]. Кроме того, оказалось, что аллергенспецифические IgG-антитела ослабляют, а не усиливают ПР [52].

В последующем были получены убедительные доказательства участия IgE-опосредованных механизмов в развитии ПР:

— ПР выявляется у больных с четко подтвержденным атопическим характером заболевания с повышенным уровнем IgE и отсутствием преципитинов [19, 42].

— развитие ПР у больных атопической бронхиальной астмой после ингаляции анти-IgE-антител [29]. Кожную ПР можно индуцировать введением анти-IgE-антител и у здоровых доноров [14].

— в экспериментах с пассивным переносом сыворотки, прогревание ее при 56 °C отменяло развитие поздней реакции [45].

— угнетающее действие на ПР стабилизаторов мембран тучных клеток интала и недокромилла [4].

— обнаружение в крови при ПР медиаторов, выделяемых при IgE-опосредованной активации тучных клеток — гистамина, нейтрофильного хемотаксического фактора (НХФ) [15, 35]. Однако сами медиаторы не вызывают ПР: ингаляции гистамина или холиномиметиков не приводили к развитию поздней бронхообструкции [25].

Развитие ПР ассоциируется с выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией в месте аллергического воспаления с выходом лейкоцитов в просвет бронхов. Исследование жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже у больных во время ПР после ингаляции аллергена, показало значительное — в 7—17 раз — увеличение количества клеток [11, 13]. Аналогичные изменения обнаружены при ПР в коже, слизистой носа и конъюнктиве.

В экспериментах на кроликах, сенсibilизированных аллергеном *Alternaria*, были получены данные о четкой временной взаимосвязи развития обструкции при ПР и выхода клеток (в основном полиморфонуклеаров) в просвет бронхов. Разрешение обструкции, вызванной ПР, сопровождалось снижением количества клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [43]. Отмена ПР иммунизированных животных после истощения гранулоцитов подтверждает патогенетическую роль полиморфонуклеаров в развитии ПР [33]. Отмечено увеличение экспрессии Fc γ -рецепторов на нейтрофилах периферической крови при ПР в легких, совпадающее по времени с повышением количества НХФ при развитии ПР бронхов [15]. Количество нейтро-

филов в БАЛЖ при ПР у больных бронхиальной астмой увеличивалось значительно через 6 часов после ингаляции аллергена, снижаясь к 48 часам и полностью нормализуясь к 96 часам. Вместе с тем, предварительная ингаляция сальбутамола, угнетающая развитие НР и выход нейтрофилов в просвет бронхов, не оказывала влияния на развитие ПР [49], на основании чего авторы заключают, что выход нейтрофилов при ПР является вторичным по отношению к повышению проницаемости сосудов при ПР, а нейтрофилы существенной роли в патогенезе этой реакции не играют.

Значительно большего внимания заслуживают эозинофильные лейкоциты. Бронхиальная эозинофилия является одним из признаков бронхиальной астмы. Выраженное увеличение количества эозинофилов отмечено в БАЛЖ при ПР бронхов у больных бронхиальной астмой: увеличиваясь к 6 часам, количество эозинофилов продолжало нарастать до 48 часов, значительно превышая контрольные показатели и через 96 часов после ингаляции аллергена [32]. Аналогичные исследования у больных, развивающих только НР, не выявили выхода эозинофилов в просвет бронхов [11]. У больных с ПР бронхов, но не с изолированной НР, выявлено повышение количества эозинофилов в периферической крови через 24 часа после ингаляции аллергена, что, по мнению авторов, отражает ответ костного мозга на развитие ПР [16].

При этом отмечена четкая коррелятивная связь с увеличением выхода в просвет бронхов $OKT4^+$ -лимфоцитов [32], совпадающим по времени со снижением $CD4^+$ -лимфоцитов в крови, что указывает на селективный характер направленной миграции $CD4^+$ -лимфоцитов в легкие при развитии ПР [24].

Аналогичные результаты получены и при исследовании отсроченных реакций в коже, где отмечена прямая связь между числом $CD4^+$ Т-лимфоцитов и количеством активированных эозинофилов [21]. Полученные результаты свидетельствуют об активном участии Т-лимфоцитов в патогенезе ПР, а следовательно, и бронхиальной астмы. Это убедительно подтверждается данными исследований функциональной активности Т-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой.

У больных, поступающих в стационар в приступе бронхиальной астмы, выявлено повышение количества Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации: рецепторы для интерлейкина-2 (ИЛ-2), HLA-DR и VLA-1 [21]. При улучшении состояния больных количество Т-лимфоцитов, несущих антигены HLA-DR и рецепторы для ИЛ-2, снижалось, а количество Т-клеток с антигеном VLA-1 оставалось повышенным в течение длительного времени [26]. Таким образом, при бронхиальной астме происходит активация Т-лимфоцитов с последующим выходом активированной $CD4^+$ субпопуляции в легкие.

Это принципиально важно, ибо из всех клеток, вовлекаемых в аллергическую реакцию, только лимфоциты изначально антигенспецифичны. Антигенспецифичность других вовлекаемых в аллергическую реакцию клеток (тучные клетки, эозинофилы, базофильные лейкоциты, макрофаги) связана лишь с наличием рецепторов для компонентов системы комплемента либо рецепторов для Fc-фрагментов антител. Прямая корреляция между числом $T4^+$ -лимфоцитов и числом активированных эозинофилов при кожной ПР подтверждает, что активированные Т-лимфоциты и их продукты играют важную роль в формировании хронического аллергического воспаления при ПР.

В настоящее время накоплено большое количество убедительных доказательств, что при аллергическом воспалении, особенно в легких, ведущая роль принадлежит эозинофилам и их продуктам [20, 23], что позволило определить бронхиальную астму как «хронический эозинофильный десквамативный бронхит» [41].

Вместе с тем, дифференцировка и пролиферация, а также функциональная активность эозинофилов контролируются в том числе и Т-клеточными продуктами. Так, эозинофилопоэз контролируется Т-клеточными цитокинами: ИЛ-3 и ИЛ-5, гранулоцит-макрофагколинестимулирующим фактором [6, 47]. Эти же цитокины, особенно ИЛ-5, селективно усиливают дегрануляцию, выработку супероксиданиона, антителозависимую цитотоксичность и адгезивные свойства эозинофилов. Кроме того, ИЛ-3 и ИЛ-5 значительно увеличивают срок выживаемости эозинофилов в культуре, то есть длительный персистирующий характер эозинофилии при аллергическом воспалении также контролируется Т-клеточными цитокинами. Известно, что эозинофилы представляют собой гетерогенную популяцию клеток. Различают популяции эозинофилов нормальной и низкой плотности, выделяемые в градиентах плотности перколла или метризамида. Эозинофилы низкой плотности, количество которых в крови не превышает 10 % от общего количества клеток, представляют собой активированный пул клеток, по целому ряду параметров отличающихся от эозинофилов нормальной плотности. На поверхности эозинофилов низкой плотности экспрессирован низкоаффинный рецептор для $IgE-Fc_{RII}$, которого нет на эозинофилах нормальной плотности [12]. Активированные эозинофилы способны к продукции большого количества основного катионного белка, пероксидазы и других медиаторов лейкотриена B_4 и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [40]. Сравнительные исследования распределения эозинофилов крови и легких по плотности показали, что большинство эозинофилов легких (60 % и более) представлены популяцией, имеющей низкую плотность [23].

Миграция эозинофилов в легкие при ПР осу-

ществляется под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых как тучными, так и другими клетками, участвующими в аллергическом воспалении, — эозинофильного хемотаксического фактора, гистамина, лейкотриена В₄ и ФАТ. Последнему принадлежит ведущая роль в хемотаксисе эозинофилов [2]. В легких эозинофилы активируются под действием целого комплекса факторов, среди которых IgE-опосредованное действие аллергена, цитокины, выделяемые Т-лимфоцитами (прежде всего ИЛ-5), и медиаторы (лейкотриен С₄). Активированные эозинофилы секретируют ферменты, среди которых наиболее активны основной щелочной белок (ОЩБ), основной катионный белок, эозинофильная пероксидаза, а также медиаторы — большие количества лейкотриена С₄, ФАТ, активные формы кислорода [23].

Ферменты эозинофилов, особенно ОЩБ, обладают мощным литическим потенциалом, биологическим предназначением которого является киллинг личинок, прежде всего гельминтов. При выделении ферментов активированными эозинофилами в ткань легких при ПР они оказывают повреждающее действие прежде всего на эпителий дыхательных путей, приводя к десквамации и деструкции реснитчатых клеток.

Исследования *in vitro* с инкубацией ткани слизистой с ОЩБ показали дозозависимое поражение эпителия, сходное с наблюдаемым в гистологических препаратах состоянием слизистой бронхов от больных бронхиальной астмой, причем концентрации, токсичные для эпителия *in vitro*, были сопоставимы с концентрациями ОЩБ, наблюдаемыми в мокроте у больных при обострении бронхиальной астмы [22].

Деэпителизация слизистой бронхов приводит к обнажению ирритантных рецепторов, расположенных в подслизистом слое, раздражение которых любыми неспецифическими стимулами будет способствовать обструкции бронхов. Кроме того, эпителий бронхов выделяет факторы, расслабляющие гладкие мышцы, уменьшение выработки которых при повреждении эпителия также способствует формированию гиперреактивности бронхов [18].

Формированию обструкции бронхов способствуют и медиаторы, выделяемые активированными эозинофилами, среди которых наиболее существенными являются лейкотриен С₄ и ФАТ [2].

Последовательность событий, приводящих к формированию ПР, можно представить следующим образом [21].

Аллерген распознается тучными клетками и сенсibilизированными Т-лимфоцитами через антигенпредставляющие клетки, например, клетки Лангерганса [1, 2]. Продукты тучных клеток вызывают развитие немедленной реакции. Высвободившиеся медиаторы индуцируют адгезию, диапедез, миграцию и активацию эозинофилов

и нейтрофилов. Т-клеточные продукты также вовлекаются в процесс активации эозинофилов, причем особенно важно влияние цитокинов на выживаемость эозинофилов (ИЛ-3, ИЛ-5). Активированные эозинофилы и их продукты вовлекаются в процесс тканевого повреждения.

Важнейшим последствием развития аллергического воспаления в легких является формирование гиперреактивности бронхов.

Гиперреактивность бронхов при ПР. Индуцированное аллергеном повышение реактивности бронхов на неспецифические раздражители, в том числе на ингаляции растворов гистамина или холиномиметиков, отмечается только при ПР, но не при НР бронхов [7]. Причем степень гиперреактивности, оцениваемая по концентрации метахолина, необходимой для 20 % снижения скорости форсированного выдоха, коррелировала с выраженностью обструкции при ПР бронхов.

Обнаружена прямая корреляция между степенью гиперреактивности, а также числом эозинофилов, эпителиальных клеток и концентрацией ОЩБ в мокроте и БАЛЖ, что подтверждает роль формирующегося при ПР воспаления в возникновении гиперреактивности бронхов [50].

Повышение неспецифической реактивности бронхов отмечено у больных пыльцевой астмой в период цветения с восстановлением показателей к исходному уровню через 1 месяц после окончания сезона пыления [1, 45].

Усиление гиперреактивности бронхов при развитии ПР приводит к двум клинически важным последствиям: во-первых, утяжеляются симптомы бронхиальной астмы вследствие присоединения приступов удушья в ответ на неспецифические раздражители (холодный воздух, табачный дым, резкие запахи и т. д.) и, во-вторых, повышение неспецифической реактивности способствует усиленной реакции и на специфический аллерген, что вызывает у больных приступы на более низкие концентрации аллергена, тем самым замыкая порочный круг и приводя к постоянному характеру течения заболевания. Этот механизм объясняет то, что постоянный контакт даже с очень низкими концентрациями аллергена может приводить к формированию тяжелых приступов удушья на фоне действия неспецифических стимулов [9].

Клиническая значимость ПР бронхов. Отсроченные реакции играют важную роль в формировании клиники бронхиальной астмы. Еще в 1952 году было отмечено, что у лиц с ПР наблюдается более тяжелое течение заболевания [27]. У детей с сенсibilизацией к аллергену домашней пыли, развивающих при провокации ПР бронхов, отмечена значительно более высокая частота приступов, чем у больных, развивающих при ингаляции аллергена только НР [51]. Развитие ПР приводит к непрерывному, постоянно рецидивирующему течению заболевания за счет формирования гиперреактивности бронхов. Полага-

ют, что немедленный бронхообструктивный ответ играет значительно меньшую роль в формировании тяжелой, рецидивирующей бронхиальной астмы [7]. НР, как правило, редко прогрессирует и разрешается спонтанно или с помощью симпатомиметиков. Чувствительность больных тяжелой бронхиальной астмой к терапевтическим воздействиям также указывает на преимущественное участие в ней механизмов ПР, а не НР. Это подтверждается высокой терапевтической эффективностью кортикостероидов при данной форме заболевания, однократный прием которых не влияет на развитие НР.

При наличии ПР развиваются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости с преимущественным вовлечением в процесс воздухоносных путей мелкого калибра, о чем свидетельствуют увеличение соотношения остаточного объема и общей жизненной емкости легких и уменьшение плотности потока воздуха, оцениваемой по результатам вдыхания смеси гелия и кислорода в период развития ПР [3]. В связи с этим особое внимание заслуживают данные о том, что эффективная специфическая гипосенсибилизация сопровождается угнетением ПР бронхов, выявляемым при проведении провокационных ингаляционных тестов с аллергеном [48].

Отсутствие НР у части больных или блокада этой реакции приемом симпатомиметиков могут ввести больного и врача в заблуждение ввиду отсутствия видимой связи развития приступа с конкретным аллергеном. Поэтому представляется обоснованным, учитывая особенности развития ПР, тщательное исключение возможности сенсибилизации у каждого больного бронхиальной астмой, поверхностный осмотр которого, казалось бы, снимает вопрос об аллергической природе заболевания.

Представляется важным учитывать особенности развития ПР бронхов и при лечении бронхиальной астмы. Это относится как к фармакотерапии, так и к элиминации аллергена.

Элиминация аллергена приводит не только к исключению возможности развития приступа, но и способствует снижению гиперреактивности бронхов. Помещение больных атопической бронхиальной астмой в безаллергенные условия продемонстрировало, что у них происходит медленное, но достоверное снижение гиперреактивности. Это приводит в конечном итоге к изменению характера заболевания, переводя его из тяжелой, постоянно рецидивирующей формы в более легкую [34, 39].

Знание механизмов ПР бронхов заставляет пересмотреть и взгляды на базисную терапию бронхиальной астмы, которая, наряду с бронхолитиками, обязательно должна включать препараты, направленные на купирование воспаления, вызванного аллергеном, — это интал, недокромил и кортикостероиды. Исследования, проведенные

у больных пыльцевой бронхиальной астмой, показали, что применение в сезон цветения интала или ингаляционных кортикостероидов отменяло развитие гиперреактивности бронхов.

Таким образом, отсроченные реакции играют важное значение в развитии бронхиальной астмы, формировании клиники и характера течения заболевания, что необходимо учитывать как при диагностике, так и подборе оптимальной терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbato A., Pisetta F., Ragusa A. et al. // Ann. Allergy.— 1987.— Vol. 58.— P. 121—124.
2. Barnes J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol. 83.— P. 1013.
3. Bierman C., Spiro C., Perheram I. // Ibid.— 1984.— Vol. 74.— P. 701—706.
4. Booji-Noord H., de Vries K., Sluster H. // Clin. Allergy.— 1972.— Vol. 2.— P. 523.
5. Burge P., Efthimon J., Turner-Warwick M. et al. // Ibid.— 1982.— Vol. 12.— P. 523.
6. Campbell H., Tucker W., Hort G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84.— P. 6623—6629.
7. Cockroft D. // Ann. Allergy.— 1985.— Vol. 55.— P. 857—860.
8. Cockroft D. // Triangle.— 1985.— Vol. 24.— P. 11.
9. Cockroft D., Ruffin R., Dolovich B. et al. // Clin. Allergy.— 1977.— Vol. 7.— P. 503—515.
10. Crimi E., Bruscasco U., Losurdo E., Crimi P. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol. 78.— P. 908—913.
11. De Monchy J., Kaufman H., Venge P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 373—376.
12. Dessaint J., Capron A. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 95—103.
13. Diaz P., Gonzalez G., Galleguillos F. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol. 77.— P. 244.
14. Dolovich J., Hargreave F., Chalmers R. et al. // Ibid.— 1973.— Vol. 52.— P. 38—46.
15. Durham S., Lee T., Cromwell O. et al. // Ibid.— 1984.— Vol. 74.— P. 49—60.
16. Durham S., Kay A. B. // Clin. Allergy.— 1985.— Vol. 40.— P. 411.
17. Durham S., Craddock C., Coorson W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol. 83.— P. 767—770.
18. Flavahan N., Aarming L., Rimell T. // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol. 58.— P. 834—838.
19. Franz T., McMurray K., Brooks S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1971.— Vol. 47.— P. 170—180.
20. Frew A., Corrigan C., Maestrelli P. // Int. Arch. Allergy.— 1989.— Vol. 88.— P. 63—67.
21. Frew A., Kay A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol. 85.— P. 533—539.
22. Frigas E., Loegering D., Gleich G. // Mayo Clin. Proc.— 1981.— Vol. 56.— P. 343—353.
23. Fukuda T., Akutzu I., Numuo T. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 103—113.
24. Gelbrich A., Campbell A. et al. // N. Engl. J. Med.— 1984.— Vol. 10.— P. 1349—1352.
25. Hargreave F., Ryan G., Thompson N. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1981.— Vol. 68.— P. 177—181.
26. Hemler M., Jacobson J., Mrenner M. et al. // Eur. J. Immunol.— 1985.— Vol. 15.— P. 502—508.
27. Herzheimer H. // Int. Arch. Allergy.— 1952.— Vol. 3.— P. 323.
28. Ihre E., Axelsson I., Zetterstrom O. // Clin. Allergy.— 1988.— Vol. 18.— P. 557—568.
29. Kirby J., Robertson D., Hargreave F., Dolovich J. // Ibid.— 1986.— Vol. 16.— P. 191—194.
30. Lee T. H., Durham S., Merrett J. et al. // Lancet.— 1982.— Vol. 2.— P. 1048—1049.

31. Machado L., Stalenheim G., Malmberg P. // Clin. Allergy.— 1986.— Vol. 16.— P. 111—117.
32. Metzger W., Zavala D., Richerson H. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 433—440.
33. Murphy K. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 134.— P. 62.
34. Murray A., Fergusson A. // Pediatrics.— 1983.— Vol. 71.— P. 48.
35. Nagy L., Lee T., Kay A. B. // N. Engl. J. Med.— 1982.— Vol. 306.— P. 457—501.
36. Nsouli T., Nsouli S., Bellanti J. // Ann. Allergy.— 1988.— Vol. 60.— P. 379—390.
37. Perys J. // Clin. Allergy.— 1973.— Vol. 3.— P. 1.
38. Pepys J., Davies R., Breslin A. et al. // Ibid.— 1974.— Vol. 4.— P. 13.
39. Platt-Mills T., Stevens W. // Clin. Exp. Allergy.— 1989.— Vol. 19.— P. 399—405.
40. Prin L., Capron M., Tonnell A. et al. // Int. Arch. Allergy.— 1983.— Vol. 72.— P. 336.
41. Reed C. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 61—65.
42. Robertson D., Kerigan A., Hargreave F., Dolovich J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1974.— Vol. 7.— P. 379—390.
43. Shampain M., Behrens B., Larnen G. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol. 126.— P. 493—498.
44. Silberstein D., David J. // Immunol. Today.— 1988.— Vol. 167.— P. 219.
45. Solley G., Gleich G., Jordan R. et al. // J. Clin. Invest.— 1976.— Vol. 58.— P. 408—420.
46. Sotomayer H., Badier M., Verfloet D. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol. 130.— P. 56—63.
47. Stalenheim G., Machado L. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1985.— Vol. 75.— P. 508—512.
48. van Bever H., Stevens W. // Clin. Exp. Allergy.— 1989.— Vol. 19.— P. 406—409.
49. Wardlaw A., Collins J., Kay A. B. // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol. 82.— P. 518—525.
50. Wardlaw A. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 137.— P. 62.
51. Warner J. // Arch. Dis. Child.— 1976.— Vol. 51.— P. 905.
52. Zetterstrom O. // Clin. Allergy.— 1978.— Vol. 8.— P. 77—87.

Поступила 09.04.92.

Дискуссии за круглым столом

© И. Б. РЕЗНИК, 1992

УДК 616.248-053.2

И. Б. Резник

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ

НИИ педиатрии АМН РФ, Москва

В СССР в течение многих лет применяется классификация детской астмы, разработанная С. Ю. Кагановым и Н. А. Тюриным [3, 4, 7]. Она рассматривает бронхиальную астму как аллергическое заболевание, выделяет три формы: атопическую, инфекционно-аллергическую и смешанную, что основано на представлении о двух группах этиологических факторов (небактериальная и бактериальная сенсибилизация) и наличии трех типов иммунного ответа (реагиновый, иммунокомплексный и клеточный); различает тяжелое, среднетяжелое и легкое течение болезни, а также периоды: предприступный, приступ, постприступный и межприступный (ремиссия). Выделяют также типичную (приступы удушья, астматический бронхит) или атипичную (упорный кашель, приступы острой эмфиземы, кратковременное затруднение дыхания) астму.

Практика диагностики и лечения детей, страдающих этим заболеванием, приводит к выводу, что значительная часть больных с рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции не укладывается в данную классификацию.

Такое положение вещей привело к трем отрицательным последствиям: (1) практические врачи

избегают первичной постановки этого диагноза, (2) детские аллергологи непомерно большой доле больных выставляют диагноз смешанной формы заболевания и (3) большая группа больных с рецидивами бронхиальной обструкции остается неклассифицированной.

Отсутствие четких критериев по существу вуалирует диагноз, внося неопределенность в план лечения больного и построение прогноза, а также в статистику, касающуюся детской астмы: низкая, по сравнению с другими урбанизированными странами, заболеваемость бронхиальной астмой у детей в СССР, до 1% против 5—10% [10, 12, 19, 20], скорее всего указывает на гиподиагностику этого заболевания в нашей стране, связанную с отличиями в критериях диагноза и интерпретации начала заболевания.

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость в конструктивной дискуссии для переоценки определения, критериев диагностики, расшифровки возможных вариантов течения заболевания.

В настоящей работе мы выносим на обсуждение ряд формулировок, касающихся данного предмета.