

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАННИХ ЭТАПОВ РАЗВИТИЯ ЭКТОПИЧЕСКОЙ И МАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

А.К. Кириченко, М.И. Базина, Л.Д. Зыкова, А.Э. Али-Риза.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и АН ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра патологической анатомии, зав. - проф. Л.Д. Зыкова)

Резюме. В обзоре представлен сравнительный анализ современных данных о морфологических, молекулярно-биологических и иммунологических особенностях развития маточной и трубной беременности. Имплантация и начало плацентации при маточной и внематочной беременности идентичны. Эктопические условия не способны обеспечить дальнейшее прогрессирование беременности.

Внедрение новых репродуктивных технологий невозможно без глубоких знаний ранних стадий гестационного процесса. В последние годы получены дополнительные сведения об оплодотворении, имплантации и плацентации, что позволило достичь существенного прогресса в лечении различных форм бесплодия. При этом нередко в качестве объекта для изучения начальных этапов беременности в необычных условиях использовалась эктопическая беременность. Интерес к исследованию данной патологии определяется также тем, что она имеет существенное медико-социальное значение. Подробная информация обо всех звеньях патогенеза внематочной беременности необходима для разработки и совершенствования консервативных и органосохраняющих методов её лечения. Настоящий обзор преследует цель на основании современных литературных сведений сравнить некоторые морфогенетические, молекулярные и иммунологические взаимоотношения в процессе развития трубной и маточной беременности.

Согласно существующим представлениям имплантация бластоцисты в эндометрий происходит в конце первой недели после оплодотворения [38, 44]. Сначала человеческий эмбрион ориентируется, находя определенное место прикрепления, после чего наступает стадия адгезии, сопровождающаяся прямым контактом между эпителием эндометрия и трофобластом. Адгезия предшествует инвазии трофобласта в толщу слизистой оболочки матки [38, 44, 3]. Сопоставляя условия для имплантации бластоцисты в маточной трубе с таковыми в матке, приходится иметь дело с весьма существенными различиями:

1. Особенности строения слизистой оболочки яйцевода, покрытой, как известно, активным мерцательным эпителием. Считается, что дискоординация движений ресничек, их укорочение или потеря могут создать предпосылки для адгезии плодного яйца в трубе [1].

2. Наличие в маточной трубе перистальтики, в результате чего имплантация бластоцисты может произойти в разных морфофункциональных отделах её участка [9].

3. Более частые, по сравнению с эндометрием, воспалительные процессы в яйцеводах, вызываемые гонококками, хламидиями, микоплазмами и др., приводящие к грубой патологии в виде склероза, деформации, окклюзии просвета [1, 37].

Перечисленные обстоятельства отводят эмбриону в процессе возникновения трубной беременности пассивную роль, при этом место имплантации и сама возможность её непредсказуемы.

Синхронность в подготовке плодного яйца и эндометрия к имплантации является необходимым условием для гестационного процесса. При этом эндометрий должен достичь состояния восприимчивости именуемого "имплантационным окном". Оно представляет собой короткую и точно регулирующую фазу, недостаточное или несвоевременное развитие которой делает невозможным прогрессирование беременности [38]. Сравнительные данные о формировании имплантационного окна при маточной и трубной беременности содержат информацию о таких важных регуляторах этого процесса, как интегрины.

Экспрессия $\alpha 1 \text{Li}$, $\alpha 5 \text{B}$ и $\beta 3$ интегринов совпадает с имплантационным окном в эндометрии человека. Они способствуют прикреплению трофобластических клеток в фазу адгезии и инвазии трофобласта. Уровень экспрессии интегринов коррелирует с увеличением трофобластической инвазии при прогрессирующей ТБ, что приводит к перфорации стенки маточной трубы [32]. Параллельное изучение экспрессии интегринов в эндометрии и эпителии слизистой оболочки маточной трубы свидетельствует, что для интегринов $\beta 3$ подгруппы она находится под одним и тем же системным контролем. Следовательно, нормальный трубный эпителий может иметь окно имплантации в то же самое время, что и эндометрий. Это объясняет адгезию 5-7 дневного эмбриона при развитии трубной беременности [16, 45].

Дальнейшие этапы развития физиологической беременности в основном определяются инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта (ЦТ) [4, 12, 25]. Оптимальная плацентарная перфузия достигается благодаря управляемому вторжению трофобла-

стических клеток глубоко в децидуальную оболочку к спиральным артериям [29]. При маточной беременности ЦТ глубоко проникает в децидуальную оболочку и миометрий, до 1/3 его толщины. Изменяя фенотип своих рецепторов адгезии, чтобы уподобиться эндотелиальным клеткам, которые он замещает, ЦТ преобразует узкие сосуды в широкие маточно-плацентарные артерии, обеспечивающие потребности растущего плода [3,18,25,43,47]. Подготовительные изменения артерий, начинающиеся до инвазии, при маточной и трубной беременности одинаковы. Они проявляются в расширении их просвета, дезорганизации или гипертрофии мышечного слоя, базофилии, вакуолизации эндотелия [19].

На сходный характер цитотрофобластической инвазии при маточной и трубной беременности указывает S. Randal [42]. Изучив процессы плацентации в 105 случаях ТБ, автор установил, что гестационная перестройка сосудов стенки яйцевода осуществляется при участии ЦТ так же, как и в маточных спиральных артериях. Только последующее развитие плаценты при эктопической беременности имело свои особенности, поскольку протекало обычно в субсерозных отделах и в серозной оболочке яйцевода. Правомочность данного утверждения подвергается сомнению в других исследованиях. Так Р. Emmrich и Н. Kopping, изучив морфологию плодного яйца от 329 трубных беременностей, установили, что от аборта внутриматочного происхождения прогрессирующую ТБ отличали размер ворсин и пролиферативные изменения их эпителия [24]. Это не противоречит данным J. Burton установившим, что при ТБ нередко встречаются широкие полосы пролиферирующего трофобласта и отечные ворсины, симулирующие гестационную трофобластическую опухоль [17].

По всей видимости, развитие маточной и эктопической беременности может быть сходным только на ранних стадиях, поскольку полностью зависит от функций ЦТ, в то время как материнские ткани играют только пассивную роль. В дальнейшем вступают в силу местные условия: малая толщина эндосальпинкса, а также тонкие подслизистый и мышечный слои, неспособные выдержать агрессивное воздействие трофобласта [5,21,31].

То, что на начальных этапах беременности плодному яйцу, по большому счёту, всё равно где внедряться, свидетельствуют экспериментальные результаты, полученные А. Adams [6]. Пересаживая ЦТ в различные участки тела кобылы, автор установил, что поведенческие свойства ЦТ, его способность к дифференцировке и уклонение от иммунного ответа не зависят от места его инвазии. Эти выводы согласуются с результатами сравнительного анализа таких характеристик ЦТ, как эпителиальные цитокератины с низкой молекулярной массой, эпителиальный мембранный антиген, человеческий хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген и специфический для

беременности р-1 гликопротеид. В трофобласте при трубной и маточной беременности разница в этих показателях не выявлена [22].

Преодоление базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса микроокружения плодного яйца в процессе цитотрофобластической инвазии осуществляется при помощи матриксных металлопротеаз (ММР) [4]. Как при маточной, так и при ТБ, экспрессия мРНК ММР-2, ее предполагаемого активатора - ММР мембранного типа 1 (MT1-ММР) и субстрата ММР-2 коллагена IV типа выявлена во вневорсинчатом ЦТ якорных ворсин, в интерстициальном ЦТ и в цитотрофобластических клеточных островках. В отличие от децидуальных клеток эндометрия, фибробластоподобные клетки стромы при ТБ были положительны только для мРНК ММР-2, оставаясь негативными для мРНК MT1-ММР [14]. Кроме ММР-2, также как и при маточной беременности, к ранним этапам эктопического внедрения подтверждена причастность ММР-1 и тканевого ингибитора ММР-2 (TIMP-2) [15,34].

Сходство молекулярных механизмов регуляции инвазивного процесса при эктопической и маточной беременности дополняют результаты исследования экспрессии урокиназного активатора плазминогена (иРА) и его рецептора (uPAR). Этот комплекс способствует адгезии, стимулирует протеолиз и преобразование материнской децидуальной оболочки в течение плацентарной инвазии, облегчая её. При маточной и эктопической беременности иРА и uPAR определялись в ЦТ ворсин, в интерстициальном, эндоваскулярном, периваскулярном ЦТ, а также в не подвергшейся инвазии децидуальной и мышечной тканях матки и маточной трубы [26,39]. Вместе с тем в отношении ингибитора активатора плазминогена урокиназного типа (РАI-1) получены противоположные данные. При ТБ, в отличие от маточной, значительно меньшее количество клеток стромы стенки яйцевода давало положительную реакцию на РАI-1. Недостаток РАI-1 может быть причиной прогрессирующего, неограниченного характера инвазии ЦТ при трубной беременности [28].

Известно, что угнетающее влияние на дифференцировку ТФ в направлении инвазивного фенотипа оказывает Е-кадгерин. Он выявлялся в ЦТ ворсин, в непролиферирующем, промежуточном трофобласте клеточных колонн, островков и в якорных ворсинах [27]. Роль Е-кадгерина при маточной и ТБ идентична.

Отличия ТБ от маточной во многом определяются дефицитом в стенке маточной трубы адекватной децидуальной реакции. Часть авторов указывают на существование децидуализации в зоне инвазии при ТБ [2]. Другие считают, что она отсутствует [30]. Факторы, секретируемые децидуальными клетками, регулируют инвазивные свойства ЦТ при помощи тканевого ингибитора металлопротеаз (TIMP-1) и белка, связанного с инсулиноподобным фактором роста (IGF-I) [13]. Кроме этого, они поддерживают местный гемо-

стаз при внутрисосудистой инвазии [11,36], поэтому отсутствие децидуальной реакции при ТБ может быть причиной её раннего прерывания вследствие разрыва стенки трубы или гематосальпинкса.

Иммунологические взаимоотношения между развивающимся плодным яйцом и организмом матери являются в последние годы объектом многочисленных исследований. И с этой точки зрения ТБ не оставлена без внимания. S.J. Vason с соавт., используя эктопическую трансплантацию изолированного ТФ, продемонстрировали, что инвазивный ЦТ, уклоняясь от материнских иммунных реакций, вне матки сохраняет способность к дифференцировке [10]. Также как и при маточной, при ТБ все подтипы вневорсинчатого ЦТ экспрессировали HLA-G, во многом обеспечивающий защиту плода от материнских иммунных реакций [20, 41]. Однако на этом сходство иммунологии эутопической и эктопической беременности заканчивается. Отличия, прежде всего, касаются состава иммунокомпетентных клеток эндосальпинкса. При эктопической беременности выше количество $CD3^+$, $CD68^+$, $CD8^+$, дендритных клеток, макрофагов, коэкспрессирующих LIR1/ILT2 иммуноглобулиноподобный рецептор киллера (KIR), присутствуют клетки, экспрессирующие LIR2/ILT4 KIR или BY55 NK рецепторы, связывающие HLA-G, не выявляются $CD56^+$ клетки, натуральные киллеры (NK), является другим соотношение между эндометриальными зернистыми лимфоцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами [7,8,13,40]. Данный клеточный состав демонстрирует уникальные особенности местного иммунитета слизистой оболочки маточной трубы. Отсутствие децидуальных натуральных киллеров в стенке трубы ассоциируется с нарушением дифференцировки ЦТ

и может быть одной из причин более высокой степени его инвазивности на трубном участке инвазии [23,46].

Современные представления о ранних этапах развития беременности неполны без сведений о запрограммированной гибели клеток - апоптозе, при участии которого осуществляются имплантация, децидуализация и эмбриональное развитие. На основании изучения локализации проявлений апоптоза, а также одного из центральных контролирующих его генов bcl-2, в эктопических условиях установлена "неограниченная живучесть" клеток вневорсинчатого ЦТ [33,35].

Подводя итог представленным литературным данным, можно сделать вывод, что в процессе плод-материнских взаимоотношений на этапах имплантации и начала плацентации при эктопической и маточной беременности такие поведенческие свойства ЦТ, как способность к дифференцировке и инвазии не имеют различий. По мере прогрессирования беременности анатомо-гистологические особенности маточной трубы, а также отсутствие или слабое развитие в её стенке децидуальной реакции, несостоятельность апоптоза и характер местного иммунитета определяют неспособность обеспечить адекватные условия для развивающегося плодного яйца.

Несмотря на большую базу данных, полного понимания всех биологических изменений, лежащих в основе гестационного процесса в норме и при патологических условиях, все еще нет. Трубная беременность является удобной моделью для изучения механизмов развития ранних стадий беременности. Представляется, что лучшее понимание патогенеза эктопической беременности будет способствовать разработке эффективных методов лечения этой патологии.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ECTOPIC AND UTERINE PREGNANCY EARLY STAGES DEVELOPMENT

A.K. Kirichenko, M.I. Bazina, L.D. Zyкова, A.E. Ali-Riza

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The review presents a comparative analysis of contemporary data of morphological, molecular-biological and immunological features of uterine and tubal pregnancy development. Implantation and beginning placentation in uterine and extrauterine pregnancies are identical. Ectopic conditions are not able to provide further pregnancy development.

Литература

1. Белобородов С.М. Цилиарная дискинезия в патогенезе трубного бесплодия // Пробл. репрод. - 2001. - №2. - С.39-45.
2. Глуховец Б.И. Патологическая анатомия и основы патогенеза трубной беременности: Дис. ... д-ра. мед. наук. - Рязань, 1983.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. - М., 1999. - 448 с.
4. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области // Арх. патол. - 2001. - Вып.5. - С.3-8.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н. и др. Внематочная беременность. - М., 1998. - 216 с.
6. Adams A.P., Antczak D.F. Ectopic Transplantation of Equine Invasive Trophoblast // Biol. of Reprod. - 2001. - Vol.64. - P.753-763.
7. American Fertility Society, Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1992 results generated from the American Fertility Society, Society for Assisted Reproductive Technology Registry // Fertil. Steril. - 1994. - Vol.62. - P. 1121-1128.
8. Ankum W.M., Mol B.W., Van der Veen F. et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis // Fertil. Steril. - 1996. - Vol.65, N.6. - P.1093-1099.
9. Ascher E., Madelenat P., Rose D. Physiologie tubaire. Structures en presence. Fonctions // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). - 1986. - Vol.15, N.6. - P.717-729.

10. Bacon S.J., Ellis S.A., Antczak D.F. Control of Expression of Major Histocompatibility Complex Genes in Horse Trophoblast // *Biol. Reprod.* - 2002. - Vol.66. - P.1612-1620.
11. Bell S.C., Decidualization and relevance to menstruation. In: d'Arcangues C., Fraser I.S., Newton J.R. *Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding* // Cambridge University Press. - Cambridge, 1990. - P.187-212.
12. Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta* // 3rd ed. New York: Springer, 1995. - P. 189-190.
13. Bischof P., Meisser A., Campana A. et al. Effects of decidua-conditioned medium and insulin-like growth factor binding protein-1 on trophoblastic matrix metalloproteinases and their inhibitors // *Placenta.* - 1998. - Vol.19, N.7. - P.457-464.
14. Bjorn S.F., Hastrup N., Lund L.R. et al. Co-ordinated expression of MMP-2 and its putative activator, MT1-MMP, in human placentation // *Mol. Hum. Reprod.* - 1997. - Vol.3. - P.713-723.
15. Bjorn S.F., Hastrup N., Larsen J.F. et al. Messenger RNA for membrane-type 2 matrix metalloproteinase, MT2-MMP, is expressed in human placenta of first trimester // *Placenta.* - 2000. - Vol.21, N.2-3. - P. 170-176.
16. Botella-Llusia J. Integrins and reproduction // *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr)* // 2001. - Vol.118, N.1. - P. 173-185.
17. Burton J.L., Lidbury E.A., Gillespie A.M. et al. Overdiagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy // *Histopathol.* - 2001. - Vol.38, N.5. - P.409-417.
18. Caniggia I., Winter J., Lye S.J. et al. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia // *Placenta.* - 2000. - Vol.21. - P.25-30.
19. Craven C.M., Morgan T., Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts // *Placenta.* - 1998. - Vol 19, N.4. - P.241-252.
20. Dhara S., Lalitkumar P.G.L., Sengupta J. et al. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factors I and II at the primary implantation site in the Rhesus monkey Molecular // *Hum. Reprod.* - 2001. - Vol.7, N.4. - P.365-371.
21. Dwyer B. Ectopic pregnancy // *Emerg. Med. Rep.* - 1992. - Vol.13. - P.113-120.
22. Earl U., Wells M., Bulmer J.N. Immunohistochemical characterization of trophoblast antigens and secretory products in ectopic tubal pregnancy // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 1986. - Vol.5, N.2. - P. 132-142.
23. Emmer P.M., Steegers E.A.P., Kerstens H.M.J. et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies // *Hum. Reprod.* - 2002. - Vol.17, N.4. - P.1072-1080.
24. Emmrich P., Kopping H. A study of placental villi in extrauterine gestation: a guide to the frequency of blighted ova // *Placenta.* - 1981. - Vol.2, N. 1. - P.63-70.
25. Fisher S.J., Damsky C.H. Human cytotrophoblast invasion // *Semin. Cell. Biol.* - 1993. - Vol 4, N.3. - P.183-188.
26. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Localization and significance of urokinase plasminogen activator and its receptor in placental tissue from intrauterine, ectopic and molar pregnancies // *Placenta.* - 1999. - Vol.20, N.8. - P.711-721.
27. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy // *Mol. Hum. Reprod.* - 2000. - Vol.6, N.10. - P.943-950.
28. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies // *Placenta.* - 2000. - Vol.21, N.8. - P.754-762.
29. Genbacev O., McMaster M.T., Fisher S.J. A Repertoire of Cell Cycle Regulators. Whose Expression Is Coordinated with Human Cytotrophoblast Differentiation // *Am. J. of Pathol.* - 2000. - Vol.157. - P. 1337-1351.
30. Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. et al. HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies // *Mol. Hum. Reprod.* - 2000. - Vol.6, N.6. - P.535-540.
31. Green L.K., Kott M.L. Histopathological findings of ectopic tubal pregnancy // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 1989. - Vol.8. - P.255-261.
32. Kenschanska S., Kemp B., Rath W. et al. // *Placenta.* - 1999. - Vol.20, N.5/6. - P.37.
33. Kokawa K., Shikone T., Nakano R. Apoptosis in human chorionic villi and decidua in normal and ectopic pregnancy // *Mol. Hum. Reprod.* - 1998. - Vol.4, N.1. - P.87-91.
34. Kucera E., Tangl S., Klem I., et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 (MMP-1 and MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) in ruptured and non-ruptured tubal ectopic pregnancies // *Wien. Klin. Wochenschr.* - 2000. - Vol.15, N. 112(17). - P.749-753.
35. Kucera E., KOnig F., Tangl S. et al. Bcl-2 expression as a novel immunohistochemical marker for ruptured tubal ectopic pregnancy // *Hum. Reprod.* - 2001. - Vol.16, N.6. - P.1286-1290.
36. Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F. Decidual Cell-Expressed Tissue Factor Maintains Hemostasis in Human Endometrium // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2001. - Vol.943. - P.77-88.
37. Mastroianni L. The fallopian tube and reproductive health // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* - 1999. - Vol.12, N.3. - P.121-126.
38. Nikas G., Makrigiannakis A., Hovatta O. et al. Surface Morphology of the Human Endometrium: Basic and Clinical Aspects // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2000. - Vol.900. - P.316-324. B)
39. Pierleoni C., Samuelsen G.B., Graem N. et al. Immunohistochemical identification of the receptor for urokinase plasminogen activator associated with fibrin deposition in normal and ectopic human placenta // *Placenta.* - 1998. - Vol.19, N.7. - P.501-508.
40. Prohl J., Bensussan A., Goffin F. et al. Tubal versus uterine placentation: similar HLA-G expressing extravillous cytotrophoblast invasion but different maternal leukocyte recruitment // *Tissue-Antigens.* - 2000. - Vol.56, N.6. - P.479-491.
41. Rabreau M., Rouas-Freiss N., Landi M. et al. HLA-G expression in trophoblast cells is independent of embryonic development // *Hum. Immunol.* - 2000. - Vol.61, N.11. - P.1108-1112.
42. Randall S., Buckley C.H., Fox H. Placentation in the fallopian tube // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 1987. - Vol.6, N.2. - P.132-139.

43. Reister F., Heyl W., Kaufmann P. et al. Trophoblast invasion in pre-eclampsia // Zentralbl. Gynakol. - 1999. - Vol.121, N.12. - P.587-590.
44. Simon C., Dominguez F., Remohi J. et al. Embryo Effects in Human Implantation. Embryonic Regulation of Endometrial Molecules in Human Implantation // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2001. - Vol.943. - P.1-16.
45. Stiltz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M. et al. The expression of α_v and β_3 integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window // Hum. Reprod. - 1998. - Vol.13, N.10. - P.2916-2920.
46. von-Rango U., Classen-Linke I., Kertschanska S. et al. Effects of trophoblast invasion on the distribution of leukocytes in uterine and tubal implantation sites // Fertil. Steril. - 2001. - Vol.76, N. 1. - P.116-124.
47. Zhou Y., Fisher S., Janatpour M. et al. Human Cytotrophoblasts Adopt a Vascular Phenotype as They Differentiate. A Strategy for Successful Endovascular Invasion? // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol.99, N.9. - P.2139-2151.

О СОЛОНГО Б. -
УДК 616.248(048.8)

АСПИРИНОВАЯ АСТМА

Б. Солонго.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. В статье представлен анализ литературных данных по проблеме аспириновой астмы (АА). Современные методы лечения, которые применяют при АА, не изменяют ее торпидное тяжелое, прогрессирующее течение. Это показывает, что вопросы этиологии и патогенеза, все ещё остаются недостаточно изученными и решенными.

Бронхиальная астма является одной из главных проблем здравоохранения большинства экономически развитых стран, что связано с высокой ее распространенностью, продолжающимся ростом заболеваемости, прогрессирующим течением, высоким уровнем утраты трудоспособности и инвалидизации, увеличением смертности, а также значительными финансовыми затратами и потерями государства и человека [15,16,68].

В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивая тенденция к росту аллергической заболеваемости, и, в частности, бронхиальной астмы [6,15,21,30,34]. Последние 15 лет характеризуются почти двукратным увеличением случаев бронхиальной астмы и поллиноза [39]. По разным регионам России число больных БА и аллергодерматозами за последние 14 лет увеличилось на 65%, а при сплошном обследовании ряда промышленных районов за последние 10 лет в 2-3 раза [8,21].

По определению Международного консенсуса (1992) бронхиальная астма (БА) - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. У предрасположенных лиц этот процесс вызывает развитие синдромов, связанных с распространенной, но не постоянной обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима, спонтанно или под влиянием терапии, а также сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей к различным внешним раздражителям [43].

До настоящего времени проблемы БА являются недостаточно изученными. Этиология и патогенез сложны, вариабельны в каждом конкретном случае. Отсутствие общепринятых, научно подтвержденных, трактовок некоторых деталей пато-

генеза приводят к разногласиям в оценке ряда методов терапии [2].

Полиморфизм проявлений привел к высказыванию ряда авторов [2,17], что бронхиальная астма является синдромом, включающим различные формы заболеваний, каждое из которых имеет свои причины, механизмы развития и свои клинические проявления. Уже в 1997 г. специалисты из клиники респираторных заболеваний Ph. Godart и соавт. [45], среди которых находится соавтор Международного консенсуса Y. Bousquet пришли к заключению, что БА является синдромом, который объединяет группу заболеваний, развивающихся у предрасположенных людей под влиянием аллергенов, инфекций, псевдоаллергенов, и характеризуется гиперреактивностью бронхов, обратимой их обструкцией с клиническими проявлениями в виде приступов экспираторного удушья и эозинофилией [17].

Кроме того, описаны клинические проявления, сходные с приступами БА при узелковом периартериите [25], как синдром особого эозинофильного гранулематоза, также при карциноиде, инородном теле бронхов, саркоидозе, сердечной астме [14].

Существует множество классификаций БА. Так, Rackemann (1918) выделял экзогенную (приходящую извне, связанную с неинфекционными агентами) и эндогенную (обусловленную внутренними факторами - инфекционные очаги, рефлексорные формы бронхоспазма, психосоматическая форма). А.Д. Адо и П.К. Булатов разделили БА на инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую [2]. П.Н. Юренев (1971) с соавт. выделяли болезнь *suí generis* и синдромальную - вторичную - на фоне предрасполагающего хронического воспалительного заболевания брон-