

Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза

Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г., Петровский Ф.И., Огородова Л.М.

Airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: pathogenesis basics

Deyev I.A., Petrova I.V., Karmalita E.G., Petrovsky F.I., Ogorodova L.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.П. и др.

Известно, что бронхиальная астма характеризуется наличием двух основных патогенетических составляющих — это персистирующее хроническое воспаление в бронхах и бронхиальная гиперреактивность к различным неспецифическим триггерам. Формирование бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме взаимосвязано с персистирующим воспалением стенки бронхиального дерева, высоким уровнем IgE в сыворотке крови, изменением функции гладкой мускулатуры бронхов, наличием структурных изменений стенки бронхиального дерева, а также нарушением нейрорегуляции бронхомоторного тонуса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная гиперреактивность, атопическое воспаление.

Bronchial asthma has three main components: persistent bronchial inflammation, reversible bronchial obstruction and bronchial hyperresponsiveness to nonspecific triggers. Airway hyperresponsiveness is a complex phenomenon that develops upon the influence of chronic inflammation, high total IgE, changes in bronchial smooth muscle cells functioning, structural changes in bronchial wall and disturbances in neural regulation of bronchial tone.

Key words: bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, atopic inflammation.

УДК 616.2.–248

Введение

Во всем мире отмечается тенденция к росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и ее более тяжелому течению, в том числе и у детей. Бронхиальная астма, как известно, характеризуется наличием двух основных патогенетических составляющих — это персистирующее хроническое воспаление в бронхах и бронхиальная гиперреактивность (БГР) к различным неспецифическим триггерам [16, 17].

Известно, что бронхи любого индивидуума способны реагировать на неспецифические раздражители. При попадании их в дыхательные пути возникает бронхоконстрикция, клиническим проявлением которой является кашель. Бронхоконстрикция в этом случае является физиологиче-

ским защитным механизмом, который позволяет предотвратить попадание различных агентов в нижние дыхательные пути. Этот физиологический защитный механизм, по мнению многих исследователей, и лежит в основе формирования БГР [12].

В последнее время как в отечественной, так и зарубежной литературе все большее внимание уделяется уникальному феномену, наблюдающемуся у больных БА — бронхиальная гиперреактивность. Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность — одна из ключевых особенностей БА, однако механизмы, лежащие в основе развития гиперреактивности бронхов, и факторы, участвующие в ее формировании, все еще мало изучены и до конца не раскрыты, несмотря на

большое количество исследований, посвященных этой проблеме [35, 39, 40].

Определение

Гиперреактивность дыхательных путей является комплексным нарушением, которое обусловлено гетерогенностью механизмов при астме [3]. БГР — это выраженная реакция бронхов на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц [1, 5]. Как известно, бронхиальная гиперреактивность представлена максимальной степенью чувствительности бронхов к неспецифическим раздражителям, таким как метахолин, гистамин, лейкотриены, нейрокинины, физическая нагрузка, холодный воздух и т.д. [7, 25, 31, 40].

Распространенность БГР

Данные как отечественной, так и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что БГР встречается не только у больных БА, но и у лиц, не страдающих этим заболеванием. Также отмечено, что БГР определяется у пациентов при аллергическом рините, атопическом дерматите и заболеваниях органов дыхания инфекционной природы [2, 3, 35]. Очевидным является то, что при наличии БА практически всегда определяется БГР, а наличие БГР далеко не всегда может свидетельствовать о БА.

Распространенность БГР в популяции весьма широка, показатели ее неоднородны и имеют большой разброс. По данным литературы, частота выявления БГР у здоровых людей составляет от 4 до 48% [4]. По результатам, которые были получены при проведении эпидемиологического исследования, уровень распространенности БГР у здоровых детей при проведении провокационной пробы с гистамином составил в среднем 11,2%. Распространенность гиперреактивности в детской популяции России (при проведении различных тестов на выявление БГР) колеблется в пределах от 4 до 11% [4]. Такой разброс в показателях можно объяснить использованием ис-

следователями разных методов проведения теста и подходов к оценке его результатов.

Основы патогенеза

Большое количество факторов эндо- и экзогенной природы, таких как наследственность, факторы внешней среды, половая принадлежность, курение, респираторные инфекции, влияют на формирование повышенной реактивности дыхательных путей.

БГР полифакториальна, и в ее формировании большая роль отводится персистирующему воспалению дыхательных путей, атопии, нарушению нейрорегуляции бронхиального тонуса, структурным изменениям бронхов (ремоделирование), гиперплазии гладкой мускулатуры.

БГР и воспаление

В настоящее время известно, что типичные симптомы бронхиальной астмы, такие как приступы экспираторного удушья, одышка, кашель, являются следствием персистирующего воспаления респираторного тракта, которое играет ключевую роль в патогенезе БА.

Большая роль в формировании БГР отводится повышению сосудистой проницаемости, отеку стенки бронхов при воспалении, медиаторам эффекторных клеток. Многие медиаторы воспаления при астме, такие как гистамин, брадикинин, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов (ФАТ), приводят к повышению сосудистой проницаемости в бронхах [1, 5]. Некоторыми исследователями отмечено, что возникновение и поддержание персистирующего воспаления в дыхательных путях вследствие нарушения микроциркуляции, вероятно, оказывает некоторое влияние на формирование повышенной реактивности бронхов [5].

Исследования *in vitro* на модели аллергического воспаления бронхов показали, что повышение гиперреактивности коррелирует с эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией [6, 13]. Доказано, что предотвращение миграции клеток воспаления из сосудов в бронхиальную стенку значительно снижает активность аллерген-зависимого воспаления бронхов и неспецифической БГР [26].

Известно, что при БА в бронхах отмечается эозинофильная инфильтрация. Эозинофилы являются ключевым фактором в возникновении повреждения эпителия бронхов, что приводит к более облегченному доступу различных веществ, способных приводить к развитию бронхообструкции, к клеткам подслизистого слоя и, вероятно, может вносить вклад в формирование неспецифической БГР [45]. Эозинофилы высвобождают большое количество медиаторов воспаления, такие как тромбоксан A_2 , кислородные радикалы, ФАТ, лейкотриен C_4 , которые способны вызывать бронхоконстрикцию и повышение проницаемости сосудов, что, вероятно, способствует формированию БГР. Помимо этого, эозинофилы, взаимодействуя с нервными окончаниями, приводят к увеличению секреции ацетилхолина (АХ) парасимпатической нервной системы. Активированные эозинофилы выделяют большой основной протеин (БОП), эозинофильный катионный протеин (ЭКП) и эозинофильную пероксидазу (ЭПО), которые являются мощными антагонистами пресинаптических M_2 рецепторов. В норме выделение ацетилхолина в бронхах происходит по принципу обратной связи. При повышении его уровня происходит активация M_2 рецепторов и прекращается выделение АХ. У пациентов, больных БА, при наличии эозинофильной инфильтрации этого не происходит вследствие того, что эозинофилы секретируют антагонисты M_2 рецепторов. В том случае, когда рецепторы M_2 заблокированы, секреция ацетилхолина резко увеличивается: он взаимодействует с M_1 и M_3 мускариновыми рецепторами, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов и, соответственно, проявляется бронхоспазмом, что, возможно, в случае постоянной блокады M_2 рецепторов продуктами секреции эозинофилов может приводить к формированию БГР [22].

Активация M_2 рецепторов парасимпатической нервной системы приводит к уменьшению секреции ацетилхолина. Доказано, что при разрушении продуктов секреции эозинофилов (БОП, ЭКП, ЭПО) уровень БГР резко снижается или не определяется вообще [22].

Атопическое воспаление при БА сопровождается миграцией в слизистую бронхов большого количества нейтрофилов. Нейтрофилы являются источником цитокинов, которые усиливают нейтрофильную инфильтрацию и служат хемотаксическим фактором для лимфоцитов и эозинофилов. Все это приводит к усилению существующего воспалительного процесса в бронхах и его поддержанию, роль которого в формировании БГР, вероятно, является наиболее значимой [45].

Также в патогенезе бронхиальной гиперреактивности, возможно, некоторое значение имеют макрофаги, активированные IgE-зависимыми механизмами по средствам участия их в формировании воспалительного процесса (выработка медиаторов воспаления, таких как тромбоксан, простагландины и ФАТ) при бронхиальной астме [9].

Из литературных источников известно, что на поддержание воспалительного процесса при БА большое влияние оказывают лимфоциты [5, 11]. Т-лимфоциты, как известно, выделяют ИЛ-2, 3, 4, 5, ГМКСФ, а также γ -интерферон. Все эти продукты являются высокозначимыми для поддержания хронического воспаления в дыхательных путях, которое, вероятно, является основным фактором, приводящим к формированию БГР [11].

Некоторую роль в развитии БГР играет повреждение эпителия бронхов [1, 5]. Долгое время эпителий дыхательных путей рассматривался только как механический барьер, защищающий от неблагоприятных факторов окружающей среды. В настоящее время существуют доказательства, что он, как и эндотелий сосудов, является метаболически активной тканью, которая наряду с продукцией слизи регулирует функцию гладких мышц дыхательных путей через выработку и утилизацию субстанций релаксирующего и констрикторного действия [30]. Интактный эпителий вырабатывает вещества, расслабляющие гладкую мускулатуру бронхов (оксид азота, простогландин E_2), и в то же время разрушает естественные бронхоконстрикторы, образованные эффекторными клетками. При нарушении целостности эпителия дыхательных путей увеличивается проницаемость для аллергенов, а также усиливается раздражение нервных окончаний различными медиаторами воспаления, что при отсутствии ес-

тественных бронходилатирующих факторов приводит к развитию бронхоспазма [10, 15]. Таким образом, альтерация эпителия в зоне аллергического воспаления, вероятно, создает некоторые условия для формирования БГР, а неповрежденный эпителий, в свою очередь, предупреждает ее развитие.

Однако нельзя объяснить БГР только повреждением эпителия, облегченным доступом аллергенов, наличием эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации при воспалении.

БГР и атопия

Возможно, что формирование БГР некоторым образом связано с IgE, а также цитокинами, имеющими место при атопии [33]. Доказано, что распространенность бронхиальной астмы и БГР (для определения использовался тест с гистамином) имеет четкую корреляционную связь с уровнем IgE в сыворотке крови у исследуемых пациентов. Отмечено, что уровень БГР тем выше, чем выше уровень IgE, и наоборот [35]. Кроме того, некоторые исследователи высказывают предположение, что IgE рецепторы, вероятно, также могут играть некоторую роль в формировании БГР.

Характеристика лимфоцитов, инфильтрирующих слизистую бронхов у пациентов при БА и пациентов, не имеющих данного заболевания, различна. Так, например, в биоптатах и бронхоальвеолярной жидкости у пациентов, больных БА, отмечено более высокое содержание лимфоцитов, секретирующих цитокины Th-2 профиля (по сравнению с группой контроля, у которых нет БА), учитывая то, что количество лимфоцитов, секретирующих цитокины Th-1 профиля, было одинаково в обеих группах [45]. Известно, что Th-2 лимфоциты способны к продукции таких цитокинов, как IL-4 и IL-5 (уровень IL-4 и IL-5 имеет некоторую взаимосвязь с уровнем БГР как *in vivo*, так и *in vitro*), которые, в свою очередь, стимулируют синтез IgE, а также рост и активацию эозинофилов, что, возможно, оказывает некое влияние на формирование БГР [34, 35, 38].

БГР и нарушение нейрорегуляции

Бронхи имеют обилие нервных окончаний в подслизистом слое, которые играют большую роль в регуляции бронхомоторного тонуса. Полагают, что в формировании БГР определенное значение имеет нарушение нейрорегуляции. В зависимости от функционального состояния нервных окончаний возможно возникновение бронхоспазма или же, наоборот, дилатации бронхов. Давно установлено, что при астме быстро происходят изменения в тонусе гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Это позволило предположить, что при БА имеет место расстройство регуляции вегетативной нервной системы, проявляющееся дисбалансом между возбуждающим и тормозящим влиянием, приводящее к чрезмерной «судорожности» дыхательных путей [5].

Нейрональная регуляция дыхательных путей человека весьма сложна, и роль нейрогенных механизмов в патогенезе бронхиальной гиперреактивности все еще остается неясной [35]. В дополнение к классическим адренергическим и холинергическим механизмам существуют неадренергические и нехолинергические (НАНХ). Однако сложно судить, первичны нарушения функционирования вегетативной нервной системы или вторичны по отношению к заболеванию и его терапии. Предполагают, что существует некоторое взаимодействие между нейрогенными и воспалительными механизмами, что является предпосылкой для концепции нейрогенного воспаления дыхательных путей [5]. Так как холинергические нервы приводят к бронхоконстрикции у человека, предполагается, что в основе этого лежит нарушение функционирования мускариновых холинорецепторов. Поскольку адренергические агонисты оказывают значительное влияние на астматическую бронхоконстрикцию, облегчая ее, возможно, что при бронхиальной астме существует нарушение адренергической регуляции.

До сих пор остается неясной роль НАНХ-нервов. Нарушение функционирования может возникнуть при повреждении этих нервов (что представляется маловероятным) или быть результатом повышенного разрушения медиатора (которым может быть вазоактивный интестинальный пептид — ВИП). ВИП, как известно, у боль-

ных бронхиальной астмой приводит к развитию бронходилатации и оказывает протективное действие на бронхоконстрикторные раздражители [5]. Воспалительные клетки высвобождают ряд пептидов, которые могут привести к быстрому разрушению ВИП в дыхательных путях при астме, что, в свою очередь, может привести к повышенной бронхоконстрикции [3]. Однако наиболее вероятным нарушением является повышение активности возбуждающих НАНХ-нервов. Полагают, что НАНХ-бронхоконстрикция является следствием высвобождения нейропептидов из сенсорных нервных окончаний, таких как субстанция Р и нейрокинин А [5]. В результате воздействия на эпителиальные клетки и высвобождения таких медиаторов, как брадикинин, активируются сенсорные нервные окончания, что может привести к активации аксон-рефлекса, что, в свою очередь, будет сопровождаться бронхоконстрикцией. Так как эпителиальные клетки, возможно, играют важную роль в разрушении тахикининов, то любое повреждение целостности эпителия будет сопровождаться усилением эффекта нейротрансмиттеров, высвобождаемых из сенсорных нервных окончаний при астме [25]. Также сенсорные нервы могут приводить к местной рефлекторной бронхоконстрикции, передавая сигнал в холинергические ганглии дыхательных путей. Таким образом, можно предположить, что нейрогенное воспаление играет некоторую роль в формировании БГР при БА.

БГР и ремоделирование бронхов

Как известно, персистирующее воспаление в бронхах приводит к нарушению целостности эпителия дыхательных путей, а также к структурным изменениям в них, что, вероятно, играет некоторую роль в формировании БГР.

Однако остается неизвестным, какие из многочисленных структурных изменений, происходящих в стенке бронхиального дерева при БА, и каким образом влияют на изменение ФВД и приводят к формированию БГР.

В биоптатах бронхов у пациентов с БА практически всегда отмечаются признаки структурной перестройки, но не всегда обнаруженные призна-

ки ремоделирования бронхов проявляют себя клинически [42].

Отмечено, что структурные изменения бронхов, имеющиеся при ремоделинге, встречаются и у пациентов, не страдающих БА при наличии у них БГР [18, 42].

Известно, что ремоделирование бронхов приводит к увеличению толщины стенки бронхиального дерева, утолщению гладких мышц бронхов, что, вероятно, играет некоторую роль в формировании БГР. Отмечено, что в биоптатах бронхов у детей младшего возраста, у которых в последующем формируется БГР (еще до манифестации бронхиальной астмы), происходит развитие субэпителиального фиброза. Однако, с другой стороны, процесс ремоделирования может приводить к снижению БГР за счет развития соединительной ткани и утолщения стенки бронхов, что сопровождается увеличением их ригидности [27].

Некоторая роль в формировании БГР и обструкции отводится изменениям в гладкой мускулатуре бронхов. В биоптатах бронхов как у детей, так и у взрослых, страдающих БА, отмечено увеличение количества гладкомышечных клеток. Некоторые исследователи полагают, что именно это является патофизиологической основой формирования бронхиальной гиперреактивности [21, 35]. На сегодняшний день доказано, что увеличение количества гладкомышечных клеток бронхов приводит к формированию выраженной обструкции [40].

В классическом представлении именно гладкомышечные клетки реагируют на воздействие неспецифических триггеров с последующим сокращением или расслаблением бронхов [17, 27].

Следует отметить, что при БА имеют место как гипертрофия, так и гиперплазия мышечных клеток. Также известно, что гладкомышечные клетки при определенных условиях микроокружения способны к продукции некоторых провоспалительных цитокинов [20, 24, 35]. Эти данные уходят от классического представления о том, что гладкомышечные клетки являются лишь тканью, способной воспринимать неспецифические раздражители, и показывают их важную роль в формировании и поддержании персистирующего

воспаления в бронхах при БА, которое способствует формированию БГР [19, 29, 32, 35].

Другие факторы, участвующие в формировании БГР

Следует отметить большое значение факторов окружающей среды, таких как инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, подверженность профессиональным факторам, аллергенам, которые могут увеличивать гиперреактивность бронхов, по крайней мере, временно [8, 18, 28].

В некоторых литературных источниках высказывается предположение, что предрасположенность к БГР имеет генетическую обусловленность, а внешние факторы лишь способствуют ее проявлению, т.е. играют роль пусковых триггеров [14, 26, 29, 43]. Так, например, у большинства пациентов, больных БА, отмечено нарушение функции M2 мускариновых рецепторов бронхов, что генетически детерминировано [22].

Известно, что БГР часто наблюдается у пациентов с острыми респираторными заболеваниями, при которых также наблюдается воспаление в бронхах. Транзиторное повышение БГР может сохраняться после вирусных инфекций в течение нескольких недель и даже лет, проявляя себя периодами навязчивого кашля и диспноэ.

Некоторыми исследователями отмечено, что курение, в том числе пассивное, также способствует повышению реактивности бронхов. Вдыхаемый табачный дым приводит к повреждению эпителия бронхов, нарушает мукоцилиарный клиренс. Длительное систематическое курение приводит к формированию воспаления дыхательных путей и, следовательно, развитию БГР. Кроме этого, известно, что курение при наличии атопии тесно взаимосвязано с формированием БГР, что доказано статистически во многих исследованиях наличием тесной корреляционной связи [8, 41, 23].

Таким образом, следует отметить, что БГР при БА взаимосвязана с несколькими факторами — это персистирующее воспаление в стенке бронхов, высокий уровень IgE в сыворотке крови, изменение функции гладкой мускулатуры бронхов, наличие других структурных изменений стен-

ки бронхиального дерева, характерных для ремоделинга, а также нарушение нейрорегуляции бронхомоторного тонуса [2, 11, 28, 35].

Методы определения БГР

На сегодняшний день методики бронхопровокационных тестов с гистамином и метахолином, а также тесты с дозированной физической нагрузкой и холодным воздухом хорошо изучены и стандартизированы. Следует отметить, что нефармакологические раздражители обладают большей специфичностью, а фармакологические — большей чувствительностью.

Мерой гиперреактивности (в случае проведения фармакологических тестов) принято считать концентрацию (PC20) или кумулятивную дозу бронхоконстрикторного агента (PD20), которая способна привести к уменьшению величины ОФВ1 на 20% по сравнению с исходной [3]. В случае проведения нефармакологических тестов оценка проводится по времени падения ОФВ1 после проведения провокации.

Наиболее широко для определения БГР сегодня используется тест с метахолином. Выделяют две разновидности такого теста — двухминутный и пятивдоховой. Результаты, получаемые при их использовании равнозначны. Двухминутный тест проводится с использованием компрессионного небулайзера. После измерения исходного уровня ОФВ1 пациент получает ингаляцию бронхоконстрикторного агента (в восходящих концентрациях обычно от 0,0625 до 16 мг/мл). Ингаляция каждой концентрации проводится в течение двух минут при спокойном дыхании, затем вновь проводится измерение ОФВ1 до того момента, пока этот показатель не снизится на 20 или более процентов от исходного уровня. Показатель PC20 рассчитывается с использованием кривой «доза — ответ». Проведение пятивдохового теста возможно при наличии специализированного оборудования (обычно APS-дозатор фирмы JAEGER, Германия), которое позволяет рассчитать PC20 и PD20 автоматически. При ингаляции каждой концентрации бронхоконстрикторного агента пациент делает пять глубоких вдохов и выдохов (перед вдохом и после выдоха производится кратковре-

менная задержка дыхания). После каждой ингаляции проводится измерение показателя ОФВ1 до момента снижения его на 20 или более процентов от исходного значения. Тест считается положительным, если $PC20 \leq 8$ мг/мл. Случаи, когда $PC20 > 8$ мг/мл, считаются вариантами нормы.

Также большое распространение получил тест на определение БГР с дозированной физической нагрузкой. Тест проводится с использованием велоэргометрии. Вначале определяют исходный уровень ОФВ1, затем определяют уровень физической нагрузки (у детей до 18 лет — 2 Вт/кг массы тела, у взрослых — 1,5 Вт/кг массы тела). После достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений у пациента — велоэргометрия проводится в течение 5 мин, после чего измеряют ОФВ1 на 1, 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин. Тест считается положительным при падении ОФВ1 на 15 или более процентов от исходного значения до 30 мин.

Помимо этого, для определения БГР часто используют ингаляционный холодный тест (ИХТ), который проводится методом изокапнической гипервентиляции сухим холодным воздухом (температура -12 градусов) с помощью специализированного оборудования (в основном система RHES фирмы JAEGER, Германия) по ступенчато возрастающей схеме: 15, 30, 60 л/м, после чего пациент выполняет тест на максимальную вентиляцию легких (МВЛ). Продолжительность вентиляции холодным воздухом на каждой ступени должна составлять не более трех минут. До ИХТ и после каждой ступени через 30 с, 3, 5 мин проводится регистрация ОФВ1. Провокационный тест прекращается при достижении 20%-го снижения от исходных показателей либо при выполнении пациентом теста на МВЛ. Снижение ОФВ1 менее чем на 10% оценивается как отрицательный ИХТ, снижение в пределах 10—19% — как слабо положительный, а изменение ОФВ1 на 20 или более процентов — как положительный тест.

Следует отметить, что для получения достоверных результатов при проведении тестов на определение БГР необходимо соблюдение следующих требований:

- отсутствие ОРВИ в течение не менее 4 недель;

- пациент проинструктирован о прекращении пробы при появлении беспокоящих его симптомов;

- пациент не должен применять изопреналин, орципреналин, сальбутамол, тербуталин, фенотерол — 8 ч, ипратропиума бромид — 24 ч, сальметерол, формотерол — 48 ч, окситропиум — 7 дней, эуфиллин — 24 ч, теофиллины длительного действия — 48 ч, пероральные β -агонисты — 12 ч, пероральные β -агонисты длительного действия — 24 ч, кромогликат натрия — 8 ч, недокромил натрия — 48 ч, гидроксозин и цетиризин — 3 дня, антилейкотриеновые препараты — 24 ч. Также в день исследования необходимо воздержаться от употребления кофе, чая, напитков на основе колы, шоколада;

- рекомендуемое время проведения пробы — через 10 ч после приема вечерних лекарственных средств, до приема препаратов в утренние часы на голодный желудок или после легкого завтрака.

- не допускается проведение других бронхопровокационных тестов в течение данных суток.

Показания и противопоказания для проведения бронхопровокационных тестов

Показанием для проведения теста на определение БГР является необходимость для врача оценки уровня неспецифической бронхиальной гиперреактивности у данного пациента.

Существующие противопоказания для проведения теста на определение БГР относительны. К ним относятся: низкий уровень ПСВ или ОФВ1 (< 70% от должностного значения), наличие у пациента артериальной гипертензии, аневризмы аорты, эпилепсии, требующей медикаментозного лечения, беременность.

Клиническое значение БГР

Симптомы астмы могут быть различными. Так, например, БА может проявляться дистанционными хрипами, кашлем, диспноэ, а не только

классическими приступами удушья. Диагностика БА не всегда является простой задачей, так как иногда бывает сложно поставить диагноз на основании анамнеза, физикальных и параклинических данных, а наличие бронхиальной обструкции при проведении спирометрии можно не обнаружить вследствие ее обратимости [12].

Несмотря на то, что наличие гиперреактивности далеко не всегда может свидетельствовать о БА, диагностическая ценность определения БГР весьма высока, особенно в сомнительных, диагностически сложных случаях. Также на сегодняшний день доказано, что использование теста на определение БГР в динамике позволяет судить об эффективности проводимой терапии и степени тяжести заболевания (увеличение показателя PC20% при повторных исследованиях) [3, 4, 5].

Помимо этого, встречаются данные, указывающие на то, что достижение контроля астмы тем вероятнее, чем ниже уровень БГР. Также использование теста на наличие БГР в динамике позволяет скорректировать терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) (так называемая титруемая доза ИКС по уровню БГР). Следует отметить, что дозы ИКС, позволяющие контролировать БГР, более высокие, чем те, которые необходимы для контроля симптомов БА [42].

Влияние фармакотерапии на уровень БГР

Как известно, при БА принято выделять два вида терапии: симптоматическую и базисную противовоспалительную.

В качестве симптоматической терапии наиболее широко используются β 2-агонисты, которые позволяют достаточно быстро купировать бронхоспазм. Однако известно, что они не способны предотвратить позднюю астматическую реакцию и последующее развитие бронхиальной гиперреактивности. Помимо этого, имеются данные, что при систематическом приеме препаратов этой группы возможно даже увеличение уровня БГР и ухудшение контроля БА. Многие авторы связывают это с тем, что за счет быстрого купирования клинических проявлений аст-

мы β 2-агонисты могут маскировать лежащий в основе воспалительный процесс. Однако β 2-агонисты пролонгированного действия, такие как сальметерол и формотерол, способны подавлять как раннюю, так и позднюю астматические реакции и, возможно, предотвращать последующее развитие бронхиальной гиперреактивности [25, 42].

В настоящее время основными средствами базисной терапии являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Эти препараты, как известно, не оказывают прямого бронходилатирующего эффекта, но эффективно блокируют раннюю и позднюю астматические реакции и снижают степень бронхиальной гиперреактивности. Но даже высокие дозы ИКС при длительном систематическом использовании могут не оказать существенного влияния на степень БГР у больных бронхиальной астмой, что является, по-видимому, следствием необратимых структурных изменений

в бронхах [5, 25, 42]. Следовательно, чтобы предотвратить развитие необратимых структурных изменений дыхательных путей у пациентов, страдающих БА, необходима более ранняя фармакологическая интервенция противовоспалительными препаратами [5, 42].

Таким образом, на формирование БГР может оказывать влияние большое количество факторов. Однако остается неизвестным, является ли бронхиальная гиперреактивность самостоятельным феноменом или же одним из компонентов воспаления дыхательных путей. До сих пор это является вопросом дискуссий и предметом научных исследований.

Литература

1. *Абросимов В.Н., Порядин В.Г.* Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме. Тер. арх. 1994.
2. *Гавалов С.М., Казначеева Л.Ф.* Новые концепции рецидивов после острых бронхолегочных заболеваний у детей, МРЖ, Р.У. 1983. С. 19.
3. *Гавалов С.М.* Синдром гиперреактивности бронхов и его клинические разновидности // Консилиум. < 1. 1999. С. 3—11.
4. *Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С.* Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков // Медицинский научный и учебно-методический журнал. < 5. 2001.

- С. 121—146.
5. Черняк А.В., Савельев Б.П., Реутова В.С., Шуряева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2001. < 5. С. 121—146.
 6. Ackerman V., Marini M., Vittori E., Bellini A., Vassali G., Mattoli S. Detection of cytokines and their cell sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients // *Chest*. 1994. V. 105.
 7. Avital A., Springer C., Bar-Yishay E., Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1995. V. 50.
 8. Bahna S.L., Heiner D.C., Myhre B.A. Immunoglobulin E pattern in cigarette smokers // *Allergy*. 1983. V. 38.
 9. Barnes P.J. New cocpts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma / P.J. Barnes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989. V. 83. P. 1013—1026.
 10. Berline G., Barnes N. No role for No in asthma? // *Lancet*. 2000. V. 335. P. 1029—1030.
 11. Bradley B.L., Azzawi M., Jacobson M., Assoufi B., Collins J.V., Irani A.M. et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991. V. 88.
 12. Cain H. Bronchoprovocation Testing // *Clinics in Chest Medicine*. 2001. V. 22.
 13. Corrigan C.J., Kay A.B. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma // *Immunol. Today*. 1992. V. 13.
 14. De Sanctis G.T., Daheshia M., Daser A. Genetics of airway hyperresponsiveness // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2001. V. 108. < 1.
 15. Gao Y., Vanhoutte P.M. epithelium acts as a modulator and a diffusion barrier in the responses of canine airway smooth muscle // *J. Appl. Physiol.* 1994. V. 76. < 5. P. 1843—1847.
 16. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, 1995.
 17. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, 1997.
 18. Haahtela T. Airway remodelling takes place in asthma—what are the clinical implications? // *Clin. Exp. Allergy*. 1997. V. 27. < 3.
 19. Hakonarson H., Maskeri N., Carter C., Grunstein M.M. Regulation of Th1- and Th2-type cytokine expression and action in atopic asthmatic sensitized airway smooth muscle // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 103.
 20. Hirst S.J. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma // *Eur. Respir. J.* 1996. V. 9.
 21. Huber H.L., Koessler K.K. The pathology of bronchial asthma // *Arch. Intern. Med.* 1922. V. 30.
 22. Jacoby D.B., Costello R.M., Fryer A.D. Eosinophil recruitment to the airway nerves // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2001. V. 107. < 2.
 23. Jensen E.J., Pedersen B., Schmidt E., Dahl R. Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers, and recent exsmokers: relation to lung function, airway symptoms, and atopic predisposition // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. V. 90.
 24. Johnson S.R., Knox A.J. Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma // *Trends Pharmacol. Sci.* 1997. V. 18.
 25. Joos G., Pauwels R., Van der S.M. Effect of inhaled substance P and neurokinin A on the airways of normal and asthmatic subjects // *Thorax*. 1987. V. 42.
 26. Kumagai K., Ohno I., Okada S., Ohkawara Y., Suzuki K., Shinya T. et al. Inhibition of matrix metalloproteinases prevents allergen-induced airway inflammation in a murine model of asthma // *J. Immunol.* 1999. V. 162.
 27. Lambert R.K., Wiggs B.R., Kuwano K., Hogg J.C., Pare P.D. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD // *J. Appl. Physiol.* 1993. V. 81.
 28. Laprise C., Laviolette M., Boutet M., Boulet L-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 14.
 29. Lazaar AL, Albelda SM, Pilewski JM, Brennan B, Pure E, Panettieri RA. // T lymphocytes adhere to airway smooth muscle cells via integrins and CD44 and induce smooth muscle cell DNA synthesis // *J. Exp. Med.* 1994. V. 180.
 30. Nadel J.A. Some epithelial metabolic factors affecting airway smooth muscle // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. V. 138. < 3. Pt. 2. P. 22—23.
 31. O'Hickey S.P., Arm J.P., Rees P.J., Spur B.W., Lee T.H. The relative responsiveness to inhaled leukotriene E4, methacholine and histamine in normal and asthmatic subjects // *Eur. Respir. J.* 1988. V. 1.
 32. Platts-Mills T.A. Mechanisms of bronchial reactivity: the role of immunoglobulin E // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. V. 145.
 33. Prausnitz C., Küstner H. Studien der Überempfindlichkeit // *Centralb. Bakteriolog. 1 Abt. Orig.* 1921. V. 86.
 34. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tscicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M. et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma // *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 326.
 35. Schmidt D., Rabe K.F. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2000. V. 105. < 4.

36. Schmidt D., Watson N., Rühlmann E., Magnussen H., Rabe K.F. Serum IgE levels predict human airway reactivity in vitro // Clin. Exp. Allergy. 2000. V. 30.
37. Sears M.R. et al. Relation between Airway Responsiveness and IgE in Children with Asthma and in Apparently Normal Children // N. Engl. J. Med. 1991. V. 325. P. 1067—1071.
38. Shi H.Z., Deng J.V., Xu H., Nong Z.X., Xiao C.Q., Liu Z.M. et al. Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157.
39. Sterk P.J., Bel E.H. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 143.
40. Sterk P.J., Timmers M.C., Dijkman J.H. Maximal airway narrowing in humans in vivo: histamine compared with methacholine // Am. Rev. Respir. Dis. 1986. V. 134.
41. Sunyer J., Antó J.M., Kogevinas M., Soriano J.B., Tobias A., Munoz A. Smoking and bronchial responsiveness in nonatopic and atopic young adults // Thorax. 1997. V. 52.
42. Vignola A.M., Kips J., Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma // J. of Allergy and Clinical Immunology. 2000. V. 105. <6.
43. Warner J.O., Pohunek P., Marguet C., William R., Roche J.B. Epidemiology and genetics of asthma // J. of Allergy and Clinical Immunology. 2000. V. 105. <2.
44. Woolcock A.J., Salome C.M., Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects // Am. Rev. Respir. Dis. 1984. V. 130.
45. Ying S., Durham S.R., Corrigan C.J., Hamid Q., Kay A.B. Phenotype of cells expressing mRNA for Th2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and Th1-type (interleukin 2 and interferon γ) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1995. V. 12.

Поступила в редакцию 21.10.2002 г.