

# МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ

**Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь,  
skepyan-el.nik-@mail.ru

**Введение.** Гиперреактивность бронхов (ГБ) – это повышенный ответ бронхиального дерева на специфические и неспецифические стимулы. ГБ, как самостоятельный термин, впервые предложен в 1959 году. Гиперреактивность бронхов – ключевой механизм при бронхиальной астме (БА), который лежит в основе нестабильности состояния дыхательных путей. Причиной ГБ могут быть перенесенные ОРВИ, хронические воспалительные заболевания легких, паторецепторные механизмы. Эта проблема является важной для различных контингентов населения и очень актуальна

для лиц, занимающихся любительским и профессиональным спортом.

**Основной материал.** Нарушение целостности эпителия дыхательных путей облегчает доступ и усиливает воздействие неспецифических факторов на нервные окончания гладкой мускулатуры, неадренергические нехолинергические структуры [2,8]. Высвобождаемые провоспалительные медиаторы, вдыхаемые химические вещества, поллютанты окружающей среды, воздействие охлажденного воздуха на нервные окончания «третьей» сигнальной нервной системы способствуют высвобождению нейропептидов, в частности субстанции Р, кальцитонин ген-связанного пептида и нейрокинина А [10]. Указанные нейропептиды обладают способностью оказывать стимулирующее влияние на тонус гладкой мускулатуры, микрососудистую проницаемость, секрецию слизи. Они активируют воспалительные клетки и холинергические механизмы [7,17], что лежит в основе распространения воспалительного процесса.

Как подтверждает Vagnes [11], стимуляция обнаженных окончаний эфферентных холинергических нервов вызывает высвобождение ацетилхолина и развитие рефлекторной холинергической бронхоконстрикции. В механизмах формирования ГБ при БА большое внимание уделяется роли десенситизации  $\beta$ -адренергической рецепции, так как последняя контролирует не только процессы, определяющие проходимость дыхательных путей, но также участвует в регуляции функциональной активности воспалительных клеток, а следовательно, и продукции провоспалительных медиаторов, особенно метаболитов арахидоновой кислоты.

Анализ состава бронхоальвеолярного лаважа и биоптатов легочной ткани, полученных при бронхоскопии, являются достоверным доказательством акти-вации аллергического воспаления у больных с БА. Важен поиск путей опосредованной оценки активации аллергического воспаления бронхов, менее травматичных и более доступных для практического применения. Одно из таких доказательств – повышение в крови уровня эозинофильного катионного белка [7,8,9]. Доказана также связь высоких уровней общего IgE крови с ГБ [2,8,9]. У детей преобладающей формой БА является атопическая, опосредованная IgE-зависимым механизмом [3,9].

У больных БА дозированная физическая нагрузка (ФН) вызывает развитие бронхоспазма различной выраженности – от типичных приступов астмы до нарушений бронхиальной проходимости, обнаруживаемых лишь при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД). Существование БА физического напряжения у взрослых и детей как самостоятельной формы болезни оспаривалось до недавних пор многими авторами, считалось, что это практически посленагрузочный бронхоспазм с атопической БА, который сопровождается усиленным высвобождением липидных медиаторов. В настоящее время в результате многочисленных исследований считают, что астма физического напряжения (усилия) более характерна для детей, чем для взрослых [14]. Не случайно эксперты Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии и Американской Академии Аллергии, Астмы и Иммунологии выделили 4 различных фенотипов астмы, среди них фенотип детей с астмой, вызываемой ФН, эквивалентный понятию астма физического усилия [14].

Koh et al. [15] установили, что ФН усиливает ГБ к аллергенам в течение 24 часов после ее выполнения. ГБ определяется также характером задаваемой ФН (свободный бег, велоэргометр, шаговая дорожка). Неспецифическая ГБ у больных БА генетически детерминирована. Выделен ген, ответственный за формирование ГБ, установлена его локализация [2].

Неспецифическая ГБ у больных БА, увеличивается под воздействием таких триггеров как пассивное курение, контакт с домашними животными, высокая концентрация домашней пыли в жилых помещениях [13, 16]. Здоровые дети отличаются от взрослых более высоким уровнем неспецифической ГБ, хотя у больных БА частота бронхоспазма при ФН с возрастом увеличивается. Вопрос о роли неспецифической ГБ в патогенезе снижения толерантности к ФН важен не только в теоретическом плане. Его решение позволит найти оптимальные подходы к реабилитации больных БА.

Исходя из современных представлений, БА (независимо от ее тяжести) – хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, которое поддерживают медиаторы липидной природы – лейкотриены (ЛТ), фактор активации тромбоцитов, образующиеся при IgE-опосредованных реакциях [3,11,17]. Основными биологическими свойствами ЛТ являются: бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отек слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия. В связи с этим ЛТ выделяют в группу наиболее важных ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных звеньев патофизиологического процесса при БА.

Объективизировать ГБ можно с помощью специальных тестов, основанных на различных про-

вокационных пробах с измерением параметров ФВД. Типичным исследованием для выявления ГБ являются провокационные тесты с гистамином или метахолином, которые позволяют выявить скрытый и явный бронхоспазм [5], а также пробы крайне важные в клинической и спортивной практике на ФН, на сухой холодный воздух, на ингаляцию через небулайзер гипо- или гиперосмолярных растворов. Под влиянием подобных индукторов высвобождаются фармакологически активные субстанции воспаления из секретирующих клеток, приводя к спазму гладкой мускулатуры бронхов, и тем самым позволяют судить на основании супрессии объемов и скорости дыхания о физических возможностях ребенка [8,12].

БА, вызванная физической нагрузкой, интересует врачей с тех пор, как Floyer в 1973 г. установил, что все физические усилия вызывают у больных БА укорочение дыхания или индуцируют приступ. Не выступая этиологическим фактором формирования хронического воспалительного процесса, каковым является БА, физическая нагрузка, тем не менее, часто провоцирует приступы и регистрируется, как триггер обострения у 60-90% больных [4,12,18].

Некоторые авторы подчеркивают, что БА физического напряжения – это лишь одно из проявлений ГБ, а не особая форма заболевания. Не вызывает сомнений и тот факт, что ГБ, в том числе и после ФН, не обязательно сочетается с наличием хронического воспаления и по результатам эпидемиологических исследований выявляется чаще, чем БА. Кашель во время или после бега рассматривается как скрининг ГБ. Исследования по программе ISAAC, проведенные в Великобритании и Испании, показали, что у 11-13% школьников определяется положительный тест с ФН, однако лишь 9% из них имеют клинические симптомы БА [1,2,3].

Диагностическая ценность теста с ФН весьма относительна ввиду его неспецифичности. Однако, в комбинации с симптомами одышки определение ГБ любым методом является «золотым стандартом» диагностики БА в эпидемиологических исследованиях. Выполнение теста с ФН пациентом с БА способствует уменьшению радиуса просвета бронхов и снижению объемов вентиляции [1]. Вышеперечисленные изменения регистрируются на кривой поток – объем, которая является более удобным и точным методом оценки экспираторного потока. Исследование респираторной функции в клинике для оценки функционального состояния больных БА сегодня может ограничиваться определением показателей бронхиальной проходимости, проведением бронходилатационных или провокационных тестов, что на современном этапе является достаточным для скрининговой оценки степени ограничения воздушного потока и его обратимости.

Разные виды ФН неодинаково стимулируют посленагрузочный бронхоспазм. Наиболее часто он развивается при беге, особенно в гору, при езде на велосипеде, очень редко – при плавании. Длительность нагрузки более значима, чем ее интенсивность [3]. Знание этих механизмов крайне важно для целенаправленного выбора вида ФН у спортсмена с БА. Многие авторы полагают, что отсутствие реакции на ФН у детей ставит под сомнение диагноз БА [3]. Исследования Ч.Ш. Мачарадзе показали, что посленагрузочное снижение ОФВ<sub>1</sub> меньше 15% имели лишь 8,7% детей больных БА. У 12,5% детей наблюдались нарушения только на уровне периферических отделов бронхов (МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), почти у половины отмечалась посленагрузочная дилатация [4].

Просвет бронхов уменьшается при различных патологических состояниях (бронхоспазме, утолщении бронхиальной стенки вследствие наличия гипертрофии мускулатуры бронхов, воспалительного отека и клеточной гиперпролиферации, гиперсекреции и дискинезии бронхиального секрета) [10]. При этом уменьшение просвета бронхов часто сочетается с турбулентностью воздушного потока вследствие деформации их или острой бронхоконстрикции.

Однако, как указывают Wasserman et al. [18], предложенные на сегодняшний день подходы к определению функционального класса больных БА не учитывают таких важных факторов, как способность пациента к выполнению ФН и метаболический ответ на нее, исследование которых позволило бы во многих случаях более точно оценить функциональное состояние пациента и выявить более тонкие механизмы ограничения физической работоспособности, скрытые при обычных рутинных исследованиях в состоянии покоя.

Вследствие того, что астма, как и другие легочные заболевания, сопровождается снижением физической работоспособности, и потреблением кислорода, роль нагрузочных тестов при проведении функциональных исследований все более возрастает [3,5,8]. Общей тенденцией современной медицины является тщательное протоколирование и точный функциональный диагноз, направленный на максимальную медицинскую и социальную реабилитацию, повышение способности пациента к переносимости повседневных ФН, улучшение качества жизни, готовности его возвращения к привычному быту, прежним обязанностям, занятиям спортом.

**Выводы.** По нашему мнению, использование антилейкотриеновых препаролов является весьма перспективным, так как дает в руки исследователя принципиально новый инструмент изучения тонких патогенетических механизмов, лежащих в основе прогрессирования ГБ при БА. Применение антагонистов рецепторов ЛТ, обладающих системным противовоспалительным действием, обосновано в рамках современной концепции БА как воспалительного заболевания. Особое значение имеет тот факт, что цистениловые ЛТ и ГКС-чувствительные медиаторы представляют собой два механизма воспалительного процесса при БА, вследствие чего ГКС в любых дозах не способны блокировать эффекты цистениловых ЛТ [2,3,17]. В Республике Беларусь для практического использования зарегистрирован Сингуляр (монтелукаст) – ингибитор лейкотриеновых рецепторов. Антилейкотриеновые препараты являются средствами контроля, но не средствами неотложной помощи [8,9].

Таким образом, синтезированные за последние 25 лет антилейкотриеновые препараты являются новым классом противовоспалительных средств для лечения БА. Ожидается, что их широкое внедрение в практику позволит существенно повысить эффективность лечения различных форм этого заболевания включая пациентов, профессионально занимающихся спортом.

#### Литература:

1. Алферов, В.П. Неспецифическая гиперреактивность бронхов и бронхопровокационные пробы у больных бронхиальной астмой / В.П. Алферов, А.В. Орлов // Педиатрия. – 1989. – № 3. – С. 94-97.
2. Балаболкин, И.И. Современный взгляд на проблему лечения аллергических болезней у детей / И.И. Балаболкин // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 1. – С. 4-8.
3. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой (2006) / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 12. – С. 94-102.
4. Мачарадзе, Д.Ш. Зафирлукаст (аколат) в лечении детей с бронхиальной астмой / Д.Ш. Мачарадзе // Аллергология. – 1999. – № 1. – С 11-14.
5. Оценка гиперчувствительности бронхов у детей, больных бронхиальной астмой / В.М. Сидельников [и др.] // Педиатрия. – 1990. – № 3. – С. 102.
7. Скепьян, Е.Н. Гиперреактивность бронхов у детей с астмой и ее коррекция противовоспалительными средствами нового поколения / Е.Н. Скепьян // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 110-116.
8. Скепьян, Е.Н. Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Здравоохранение. – 2002. – № 9. – С. 38-41.
9. Скепьян, Е.Н. Тolerантность к физической нагрузке и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Европейский конгресс по астме: науч. тр. / под ред. Р.И. Сепиашвили, Москва, 9-12 сент. 2001 г. – М., 2001. – Т. 2, № 1. – С. 183.
10. Федосеев, Г.Б. Патогенез бронхиальной астмы / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов // Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов; под ред. В.И. Трофимова. – СПб.: Нордмединдат, 2006. – С. 22-25.
11. Barnes, P.J. Influence of leukotriene antagonists on baseline pulmonary function and asthmatic responses / P.J. Barnes, L.M. Kuiter // Prostagland. Thrombox. Leukotri. Res. – 1994. – Vol. 22. – P. 217-226.
12. Cockcroft, D.W. Airway hyperresponsiveness in asthma / D.W. Cockcroft // Hosp. Pract. (Off. Ed.) – 1990. – Vol. 25, № 1. – P. 111-118, 121, 125-129.
13. Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma. A longitudinal study / E. Lombard [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156, № 6. – P. 1863-1869.
14. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier [et al.] // J. Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 5-34
15. Koh, Y.Y. Airway responsiveness to allergen is increased 24 hours after exercise challenge / Y.Y. Koh, H.S. Lim // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 94, № 3, pt. 1. – P. 507-516.
16. Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children / F. Forastiere [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149, № 2, pt. 1. – P. 365-370.
17. Treating asthma: is the a place for leukotriene receptor antagonists? / Z. Diamant, T. van der Molen // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99, № 6. – P. 655-662.
18. Wasserman, K. Principles of exercise testing and interpretation / K. Wasserman, J.E. Hansen. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. – 341 p.