

## СОСТОЯНИЕ РЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Шихнебиев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НОУ ВПО «Дагестанский медицинский стоматологический институт» Министерства образования и науки Российской Федерации, Махачкала, e-mail: dag-msi@mail.ru

Обзор литературы посвящен актуальной проблеме пульмонологии – состоянию реактивности дыхательных путей при заболеваниях органов дыхания. В нем изложены данные о сущности феномена гиперреактивности бронхов, о ее роли в формировании, прогрессировании бронхообструктивного синдрома, о провоцирующих факторах, а также обсуждены вопросы диагностики, клиники и коррекции повышенной реактивности дыхательных путей. Отмечено, что гиперреактивность бронхов характерна для многих патологических состояний бронхолегочного аппарата (в том числе встречается и у здоровых лиц), причем различные заболевания дыхательных путей характеризуются разной частотой и степенью нарушения бронхиальной реактивности. Наиболее часто и в большей степени функция рецепторного аппарата бронхов нарушена у больных бронхиальной астмой. Вопросы медикаментозной коррекции гиперреактивности дыхательных путей нуждаются в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: бронхиальная гиперреактивность, гиперреактивность дыхательных путей, реактивность бронхов, заболевания органов дыхания, бронхиальная астма.

## STATE REACTIVITY OF THE BRONCHI NON-SPECIFIC RESPIRATORY DISEASES

Shiknebiev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dagestan state medical stomatological Institute, Makhachkala, e-mail: dag-msi@mail.ru

The literature review is devoted to the actual problem of pulmonology – state reactivity of the Airways in diseases of the respiratory system. It presents data about the nature of the phenomenon of bronchial hyperreactivity, its role in the formation and progression of obstructive syndrome, about triggers, and discussed issues of diagnosis, clinic and correcciones in airway responsiveness. It is noted that the hyperreactivitybronchomalacia for many pathological conditions of the pulmonary system (including those found in healthy persons), and various diseases of the respiratory tract are characterized by different frequency and the degree of disturbance of bronchial reactivity. The most often and to a greater extent the function of the receptor apparatus of the bronchi is disturbed in patients with bronchial asthma. Issues medical correction of bronchial Hyper-responsiveness need further study.

Keywords: bronchial hyperreactivity, airway hyperresponsiveness, bronchial reactivity, respiratory diseases, bronchial asthma.

Бронхиальная гиперреактивность или гиперреактивность бронхов (ГР) является важной характеристикой функционального состояния бронхолегочного аппарата.

У здорового человека при воздействии как бронхоконстрикторных, так и бронхолитических препаратов, а также любых других факторов, изменяющих бронхиальный тонус (физическая нагрузка, холодный воздух, ингаляция аллергенов, простагландинов, ацетилхолина или гистамина), не наблюдается динамики показателей бронхиальной проходимости или выявляются очень небольшие сдвиги ее, что связано с совершенством механизмов, регулирующих бронхиальный тонус [6; 8]. Больные с ГР бронхов отличаются от здоровых тем, что при воздействии на бронхиальную систему одного и того же количества бронхоактивного вещества степень нарушения проходимости дыхательных путей у них во много раз сильнее, чем у здоровых испытуемых [10]. Следовательно, ГР

бронхов – это такое состояние бронхиальных рецепторов, при котором они становятся сверхчувствительными. При этом любые раздражители, даже в ничтожных дозах, могут вызвать у них бурную реакцию и связанный с ней бронхоспазм.

В лабораторных условиях реактивность бронхов можно измерить, наблюдая за бронхоконстрикцией, возникающей в ответ на ингаляцию гистамина, метахолина, обзидана, которые позволяют оценивать функциональное состояние соответственно гистаминовых, холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов [1; 13; 14; 22]. Кроме того, можно использовать пробы с холодным воздухом и физической нагрузкой (в отличие от гистамина и метахолина они не оказывают прямого действия на гладкую мускулатуру дыхательных путей) [10; 11]. За наличие ГР бронхов при проведении бронхопровокационных тестов говорит снижение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ на 20% и более, появление сухих хрипов в легких [10; 22]. Использование теста на определение бронхиальной ГР в динамике позволяет судить об эффективности проводимой терапии и степени тяжести заболевания.

В настоящее время считается, что существуют по меньшей мере два типа ГР бронхов [10; 22; 23; 28; 30]. Один – врожденный, генетически обусловленный, который неизменно проявляется при контакте с соответствующими агентами и не исчезает при удалении агентов. Другой – приобретенный – порождается действием аллергизирующих агентов, при удалении которых ГР бронхов постепенно исчезает. Кроме того, выделяют два вида ГР бронхов: специфическую и неспецифическую. Под специфической понимают реакцию бронхов на специфические (пыльцевые, пищевые, эпидермальные и др.) аллергены, а бронхоспазм, вызванный медиаторами (ацетилхолин, гистамин, брадикинин, простагландин F<sub>2a</sub> и т.д.), физическими и химическими раздражителями, определяется как неспецифическая реакция [10].

Интересно, что если у человека есть ГР бронхов на один агент, существует больше шансов, что он гиперреактивен и на другие. Так, ГР на ингаляции гистамина и метахолина тесно связана: у таких больных часто развивается бронхоспазм и в ответ на физическую нагрузку или на вдыхание холодного воздуха. Однако отсутствие у некоторых больных повышенной реакции бронхов на ингаляции аэрозоля метахолина и гистамина не исключает у них ГР бронхов, проявляющейся при воздействии других раздражителей.

Бронхиальная ГР полифакториальна, и в ее формировании большая роль отводится персистирующему воспалению дыхательных путей, атопии, нарушению нейрорегуляции бронхиального тонуса, структурным изменениям бронхов (ремоделирование), гиперплазии гладкой мускулатуры [25; 33]. Среди факторов, определяющих усиление бронхиальной реактивности, следует учитывать повышение содержания в крови биологически активных веществ, усиление перекисного окисления липидов, связанные с действием низких

температур, нарушение баланса циклазных систем, кальциевого гомеостаза, синтеза оксида азота и др. [10].

Неспецифическая ГР бронхов является универсальным признаком бронхиальной астмы (БА) и выявляется у 100% лиц с персистирующими симптомами астмы, то есть у пациентов с неконтролируемой астмой [10]. Во многих исследованиях показано, что степень ГР дыхательных путей почти пропорциональна тяжести течения БА [10; 22]. Кроме того, у больных, у которых астма начиналась в более молодом возрасте, отмечается более высокая реактивность бронхов, причем сохраняется она несколько лет и после исчезновения клинических симптомов астмы. Так, при исследовании реактивности дыхательных путей у больных БА, имевших ремиссию болезни в течение 6,8 года, у 92,7% она оставалась повышенной к метахолину, хотя уровень ее стал значительно ниже, чем в период обострения [19]. Темп восстановления замедляется у тех лиц, у которых выявляется наследственная предрасположенность, особенно если оба родителя гиперреакторы.

Несмотря на то что ГР бронхов является кардинальным симптомом БА, тем не менее она может встречаться и при других заболеваниях бронхолегочного аппарата, в частности при хронических и рецидивирующих обструктивных заболеваниях легких, поллинозе, аллергическом рините, пневмонии в период реконвалесценции, бронхоэктатической болезни, эмфиземе легких, а также у здоровых лиц под влиянием определенных агентов [5; 7; 17; 27; 29]. В последнем случае бронхиальная ГР является первичной (врожденной) и может рассматриваться как биологический дефект, являющийся фактором риска развития клинически выраженной обструкции дыхательных путей. Однако выраженность ГР бронхов и ее корреляция со степенью бронхиальной обструкции и физиологические характеристики при вышеперечисленных заболеваниях значительно отличаются от соответствующих показателей при БА [10; 20]. В частности, больные БА в 60 раз более чувствительны к ингалируемому метахолину, чем больные поллинозом, а реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом (ХБ) занимает промежуточное положение между здоровыми и больными БА [4].

По данным литературы, вирусные инфекции являются наиболее частым триггером обострений БА как у детей, так и у взрослых [2; 8; 18; 21]. В результате временно или длительно повышается сопротивление бронхов к воздухотоку. Так, у практически здоровых людей после перенесенной вирусной инфекции (грипп, риновирусы и др.) увеличивается реактивность воздухоносных путей к действию бронхоконстрикторных агентов, восстанавливается она у этих лиц через месяц после выздоровления [4; 10; 35]. Однако эти реакции не универсальны, поскольку некоторые вирусные инфекции по неясным причинам не вызывают увеличения реактивности. Механизмы вирус-индуцированных обострений БА

крайне сложны и недостаточно изучены. Установлено, что в его формировании участвуют несколько факторов: повреждение вирусами эпителия дыхательных путей, образование вирус-специфических IgE-антител и усиление высвобождения медиаторов [15; 24; 26; 31; 35]. Не вызывает сомнения, что входными воротами инфицирования для всех больных служат верхние дыхательные пути. Нос и носовые пазухи при раздражении ирритантных рецепторов играют важную роль в возникновении бронхоспастической реакции.

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что не только провокационные ингаляционные, но и внутрикожные пробы с бактериальными аллергенами приводят у многих больных БА к нарастанию обструкции бронхов вплоть до приступов удушья. Первые приступы БА и ее повторные обострения у этих больных часто связаны с активным бактериальным воспалительным процессом в органах дыхания [10]. Результаты наших исследований [21] свидетельствуют о том, что у определенной части больных пневмонией, и преимущественно возникшей на фоне сопутствующего ХБ, в период реконвалесценции выявляются нарушения реактивности холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что ГР дыхательных путей – облигатный признак бронхиальной астмы, но может сопровождать и другие заболевания органов дыхания, причем различные заболевания дыхательных путей характеризуются разной частотой и степенью нарушения бронхиальной реактивности. Наиболее часто и в большей степени функция рецепторного аппарата бронхов нарушена у больных БА.

В России, как известно, диагностика БА опаздывает на шесть-восемь лет. В связи с этим важное значение имеет ранняя диагностика ГР бронхов, поскольку именно из группы лиц с высокой реактивностью формируется категория астматиков. С позиции клиники, больные ГР бронхов могут описывать её как комплекс симптомов – экспираторная одышка, свистящее дыхание, при этом температура нормальная, нет изменений показателей крови. У отдельных больных она может проявиться хрипами при курении или нахождении больного в дымной атмосфере [10].

ГР дыхательных путей может подразумевать также тенденцию реагировать на стимулы, не действующие на здорового человека. У больных могут возникать ночные хрипы в ответ на такие стимулы, как кашель или смех. Бронхоспазм (хрипы) также может появляться при охлаждении бронхов вследствие глубоких вдохов при эмоциональном возбуждении или расстройстве – именно это может лежать в основе механизма действия эмоционального фактора, утяжеляющего приступ астмы. Однако достаточно часто состояние ГР может оставаться незамеченным в виде скрытого бронхоспазма, клинически ничем не проявляясь [10]. Эпидемиологические исследования показали, что в популяции примерно 1-

7% людей имеют бронхиальную ГР при отсутствии каких-либо симптомов [4]. Эгих пациентов можно рассматривать как здоровых лиц, имеющих пограничные показатели, или же как астматиков, у которых клинических симптомов БА в период проведения бронхопровокационных тестов нет («лабораторная астма»), но в дальнейшем они могут появиться.

В повседневной жизни больному БА очень сложно избежать контакта с различными раздражителями. Наиболее частая причина неспецифического раздражения бронхов – это физическая нагрузка, которая у многих больных астмой существенно ухудшает их состояние. Без лечения эти больные не могут переносить физическую нагрузку, особенно на холоде или в условиях загрязненной атмосферы (загазованность воздуха, табачный дым) [3]. Однако главным является микроклимат в семье, при этом источником может быть как сам человек, так и стены, полы; сейчас уже известно о вреде евроремонта. К «загрязняющим» факторам относятся и некоторые способы приготовления пищи, т.е. не только пища, но и сама ее «готовка».

Возникает вопрос – можно ли предотвратить развитие ГР бронхов у лиц после инфекционных заболеваний? Предотвратить развитие ГР, к сожалению, невозможно. В настоящее время нет таких лекарств. Слушивание эпителия и «оголение» рецепторов при воспалении, являющиеся основным патофизиологическим механизмом развития ГР дыхательных путей при инфекционном процессе, остановить невозможно. Чтобы не допустить возникновения ГР, необходимо как можно быстрее приступить к лечению заболевания дыхательных путей, носящего воспалительный характер.

Необходимо отметить, что восстановление нормальной функции рецепторного аппарата бронхов является важным фактором профилактики повторных обострений БА и других хронических бронхолегочных заболеваний. В связи с этим немалый интерес в настоящее время представляют вопросы фармакологической коррекции нарушенной реактивности бронхов.

Современные подходы медикаментозного воздействия на нарушенную реактивность дыхательных путей строятся с учетом патогенетических механизмов ГР. Отмечено, что ингаляционные пролонгированные бета-2-агонисты (из группы сальметерола) и М-холиноблокаторы, помимо дилатации бронхов, приводят к снижению ГР бронхов у больных БА [10; 16]. Однако лекарственными средствами, непосредственно изменяющими реактивность бронхов, считаются препараты с противовоспалительной активностью, т.е. уменьшающие воспаление в бронхиальной стенке, и соответственно – ГР дыхательных путей. К ним относятся: кортикостероиды (системные и ингаляционные), кромоны (интал, тайлед) и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (сингуляр, акколат) [12; 34]. Среди них

наибольшей противовоспалительной активностью обладают кортикостероиды, несколько меньшей – кромоны и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [2]. Тем не менее даже высокие дозы ингаляционных кортикостероидов при длительном систематическом использовании могут не оказать существенного влияния на степень ГР дыхательных путей у больных БА, что является, по-видимому, следствием необратимых структурных изменений в бронхах. Следовательно, чтобы предотвратить развитие необратимых структурных изменений в бронхиальном дереве у пациентов БА, необходима более ранняя фармакологическая интервенция противовоспалительными препаратами.

Подводя краткий итог вышеизложенному, следует заключить, что неспецифическая бронхиальная ГР, встречающаяся при многих заболеваниях легких, в том числе и у здоровых, является одной из ключевых особенностей БА. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме, не все вопросы, касающиеся ГР бронхов у больных с различной патологией бронхолегочного аппарата, выяснены полностью. В частности, нуждаются в дальнейшем исследовании вопросы медикаментозной коррекции ГР, что, несомненно, расширит возможности предупреждения развития и лечения БА.

### Список литературы

1. Айсанов З.Р. Исследование респираторной функции // Пульмонология. Клинические рекомендации. – М. : Геотар-Медиа, 2005. – 36 с.
2. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 38-40.
3. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 113-118.
4. Кальмакова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике // Атомосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 3. – С. 34-37.
5. Капустина Н.А., Колосов А.А. Взаимосвязь нарушений функционального состояния дыхательных мышц и гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническим необструктивным бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – Вып. 22. – С. 67-72.
6. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. – Киев : ЗАТ «Атлант UMS», 2001. – 263 с.
7. Молокова А.В. Клинико-патогенетические аспекты гиперреактивности бронхиального дерева у детей с атопическим дерматитом в сочетании с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 36 с.

8. Насунова А.Ю., Дробик О.С., Битеева Д.В. Бронхиальная астма и вирусная инфекция: как и чем лечить // Астма и аллергия. – 2013. – № 3.
9. Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Благовещенск, 2006. – 42 с.
10. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. – Владивосток : Дальнаука, 2011. – 204 с.
11. Савельева М.И., Цой А.Н. Физические нагрузки, спорт и гиперреактивность бронхов // Consilium Medicum. – 2009. – № 11 (3). – Р. 3-11.
12. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Бронхиальная гиперреактивность у детей : монография. - LAP – Lambert Academic Publishing Gmb Hand Co. KG. Heinrich-Bocking-Str. 6-8. Saarbrucen, Germany. – 2012. – 156 p.
13. Скороходкина О.В., Лунцов А.В. Бронхомоторные тесты в клинической диагностике бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, вып. 2. – С. 24-29.
14. Скороходкина О.В., Цибулькина В.Н., Лунцов А.В. Оценка бронхиальной гиперреактивности в диагностике бронхиальной астмы у подростков и юношей-призывников // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 4. – С. 491-494.
15. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Механизмы развития гиперреактивности бронхов // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 2. – С. 115-117.
16. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Омаров О.М, Керимова А.М., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н. Фармакотерапия гиперреактивности бронхов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 2. – С. 117-119.
17. Трофименко И.П. Бронхиальная гиперреактивность и хроническая обструктивная болезнь легких // Клиническая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9-15.
18. Чечель Л.В. Вирус-индуцированные обострения бронхиальной астмы // Астма та алергія. - 2013. – № 3. – С. 47-50.
19. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма – М. : Агар, 1997. – 232 с.
20. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой (2006) // Пульмонология. – 2006. – № 12. – С. 94-102.
21. Шихнебиев Д.А. Роль инфекционных факторов в формировании гиперреактивности бронхов у больных внебольничной пневмонией // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13419>

(дата обращения: 04.04.2016).

22. Шихнебиев Д.А. Современные механизмы развития гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов // Южно-Российский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 10-13.
23. Bernstein D.I. Genetics of occupational asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – № 11 (46). – P. 33-35.
24. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F. et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1487-1495.
25. Boezen H.M. Genome-wide association studies. What do they teach us about asthma and chronic obstructive pulmonary disease? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 701-703.
26. Davies D.E. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – № 6 (8). – P. 678-682.
27. Koh Y.Y. Bronchial hyperresponsiveness in adolescents with long-term asthma remission: importance of a Family history of bronchial hyperresponsiveness // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 3. – P. 819-825.
28. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 11 (56). – P. 35-45.
29. Message S., Clare V. Laza-Stanca, P. Mallia et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and I-10 production // *Proc. Nat. Acad. Scien.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562-13567.
30. Meyers D.A. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (3). – P. 439-446;
31. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirwaysdocument // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – P. 457-470.
32. Park J.W., Clare C., Taube E.S., Yang A. Joetham et al. Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is independent of IL-13 compared with that induced by allergen // *Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1078-1087.
33. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma. Where are we and where do we go? // *Proc. Am. Thor. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 283-287.
34. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, № 1026.
35. Xepapadaki P., Clare N.G. Papadopoulos, Bossios A.J. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy // *Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116 (2). – P. 299-304.