

Шабыкеева С.Б.

БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Shabykeeva S.B.

BRONCHIAL HYPERREACTIVENESS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Связь между верхними и нижними дыхательными путями была подтверждена многочисленными эпидемиологическими наблюдениями. Прямым доказательством вовлеченности в патологический процесс при аллергическом рините слизистой бронхиального дерева являются воспалительные изменения и бронхиальная гиперреактивность. Бронхиальная гиперреактивность признается фактором риска развития астмы у пациентов с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: бронхиальная гиперреактивность, аллергический ринит, бронхиальная астма.

Connection between upper and low airways has been confirmed with numerous epidemiological investigations. The direct proof of involvement into pathological process mucosa of bronchial tree in patients with allergic rhinitis are inflammatory changes and bronchial hyperreactiveness. Bronchial hyperreactiveness admits as a risk factor of development of asthma in patients with allergic rhinitis

Key words: bronchial hyperreactiveness, allergic rhinitis, bronchial asthma

Наличие повышенной бронхиальной реактивности бронхов и атопии у больных аллергическим ринитом должны быть признаны как маркеры развития бронхиальной астмы у этих пациентов [1, 2]. В настоящее время принято считать, что основным и обязательным звеном патогенеза бронхиальной астмы является повышенная реактивность бронхиального дерева [3, 4].

Бронхиальная реактивность (БР) - представляет собой способность дыхательных путей отвечать изменением своего диаметра на внешние и внутренние воздействия.

Гиперреактивность бронхов (ГРБ) – это такое состояние ирритативных рецепторов бронхов, когда они реагируют избыточным бронхоспазмом и появлением (хотя и не всегда) сухих хрипов в легких при воздействии низких концентраций ацетилхолина, метахолина или гистамина. В то же время при нормальной реактивности бронхов указанные медиаторы в тех же концентрациях не сопровождаются какой-либо реакцией [5, 3, 6].

О гиперреактивности бронхов можно судить по той минимальной провоцирующей дозой агента (аллерген, карбахолин, гистамин, и т.д.), обуславливающей уменьшение объема

форсированного выдоха за первую секунду на 20% и более [3, 7, 8, 9].

Выдвинуто представление о прямой (специфической) и не прямой (неспецифической) гиперреактивности бронхов. Первый случай проявляется повышенной реактивностью бронхиального дерева к определенным аллергенам: пыльце растений, растительным и животным белкам, лекарственным средствам, а также к иным фармакологическим препаратам: ацетилхолин, метахолин, гистамин, пропранолол (обзидан), нестероидные противовоспалительные средства [9, 10, 11]. При этом бронхоспастическая реакция является следствием прямой стимуляции гладкой мускулатуры бронхов. При неспецифической ГРБ неаллергенной природы стимулы (физическая нагрузка, гипервентиляция, повышенная влажность, туман, холодный воздух), опосредуя высвобождение субстанции — бронхоконстрикторы из тучных клеток, двуокись серы и брадикинин воздействует на сенсорные нейроны [12, 13].

Заслуживают внимания публикации, свидетельствующие о том, что ГРБ встречается не только у больных БА, но и у лиц, не страдающих этим заболеванием [14, 15].

Установлено, что бронхиальная гиперреактивность может встречаться при аллергическом рините, атопическом дерматите и заболеваниях органов дыхания инфекционной природы [3, 14, 16, 17]. С физиологической точки зрения имеются предположения, рассматривающие спазм бронхов как защитную реакцию, направленную на предотвращение попадания в легкие инородных частиц и токсических веществ, содержащихся во вдыхаемом воздухе [4].

В ряде исследований показано, что у пациентов с АР без клинических проявлений бронхиальной астмы может возникать специфическая и неспецифическая бронхиальная гиперчувствительность. Так, у 11-32% пациентов с АР обнаружен положительный констрикторный ответ на введение гистамина, метахолина и карбохолина, подобный реакции у больных бронхиальной астмой [18, 19, 20].

На чувствительность дыхательных путей у пациентов с АР влияет сезон цветения растений.

Madonini и соавт. (1987) [21] у пациентов с сезонным АР до и во время сезона цветения выявили, что бронхиальная гиперреактивность в ответ на карбохолин достигает астматического порога (снижение ОФВ1 на 20% от должного) и возрастает с 11% перед сезоном цветения до 48% в период сезона цветения [21, 22, 23, 24, 25].

Verdiani и соавт. (1990) [26] изучая распространенность бронхиальной гиперреактивности в зависимости от длительности обострения АР, показали, что пациенты с круглогодичным АР имеют более высокую степень гиперреактивности нижних дыхательных путей, чем пациенты с сезонным ринитом.

Бронхиальная гиперреактивность признается как фактор риска развития астмы у пациентов с АР. Наблюдения за 81 студентами с установленной бронхиальной гиперреактивностью в течении двух лет выявило, что у 12,5% из них развилась БА по сравнению с группой без БГР (2,7% случаев БА) [27, 28].

В основе БГР лежит нарушение регуляторных механизмов, определяющих диаметр бронхов, который зависит от тонуса гладкой мускулатуры, толщины слизистой оболочки и количества бронхиального секрета. В норме существует равновесие между системами регуляции, вызывающими уменьшение просвета бронхиального дерева (парасимпатическая нервная система, медиаторные клетки, в какой-то мере α -адренергическая система) и теми, которые вызывают расширение бронхов (β -адренергическая система).

Гиперреактивность бронхов имеет гетерогенную природу, и в ее формировании большую роль отводят персистирующему воспалению дыхательных путей, в части случаев зависящую, в других — независящую от IgE механизмов [29, 30, 31]. Несомненное значение принадлежит нарушению нейрорегуляции бронхиального тонуса [32, 33], явлениям бронхиального ремоделирования [4,34,35], включая гиперплазию гладкой мускулатуры [36, 37, 38]. Помимо этого, большое количество факторов эндо- и экзогенной природы, в частности наследственность, факторы внешней среды, половая принадлежность, курение, респираторные инфекции, сказываются на формировании повышенной реактивности дыхательных путей [32, 35, 39, 40].

Известно, что аллергические реакции, развивающиеся в слизистой оболочке носа, существенным образом влияют на его основные функции и изменяют гомеостаз нижних дыхательных путей [41]. Дыхание через рот, в связи с отеком слизистой носа и гиперсекрецией, может приводить к усилению негативного воздействия на нижние дыхательные пути

аллергенов и холодного воздуха. Было показано, что дыхание ртом, из-за заложенности носа, ассоциировано с более выраженной реакцией бронхов на физическую нагрузку, в то время как свободное носовое дыхание сопровождается значительно меньшей обструкцией [42]. Изучено влияние холодного воздуха при дыхании через нос и через рот у 9 больных БА и 5 здоровых людей. У астматиков при дыхании через рот, зафиксированы существенно низкие показатели ОФВ1, по сравнению с теми же пациентами, дышащих через нос. Кроме того, уменьшение ОФВ1 коррелировало с понижением температуры в нижних дыхательных путях. В контроле подобное изменение температуры было соблюдено, но показатель ОФВ1 не изменялся [43].

Снижение симптоматики астмы при отсутствии заложенности носа может быть связано с лучшим увлажнением и прогревом вдыхаемого воздуха, а также менее свободным попаданием в нижние дыхательные пути аэроаллергенов и поллютантов [44]. Также важным является воспалительный рефлекс между верхними и нижними дыхательными путями. Существует несколько механизмов развития этого рефлекса. В частности показано, что воспаление слизистой оболочки носа за счет аспирации медиаторов и стекания их по задней стенке глотки может вызывать воспаление нижних дыхательных путей и тем самым способствовать развитию БА. Но, кроме этого, существует и непрямой воспалительный рефлекс, когда медиаторы слизистой оболочки поступают в кровь и вызывают активацию костного мозга. Активация воспалительных клеток приводит к их накоплению в нижних дыхательных путях и способствует ухудшению течения БА [45].

Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа может раздражать рефлексогенные зоны и этим вызывать добавочные стимулы для возникновения приступов. Еще в 1919 году в исследованиях Sluder можно найти данные о том, что астма вызывается рефлекторно из полости носа. Эти исследования были подтверждены экспериментами на животных в начале 60-х годов, которые продемонстрировали, что раздражение в носу может вызывать бронхосуживающий [46] или бронхорасширяющий [47] в нижних дыхательных путях эффект в зависимости от вида животного, силы и типа стимула. Kaufman и соавт. (1969) [48] прикладывали частички перца к слизистой носа у пациентов без проявлений астмы и выявили быстрое увеличение чувствительности нижних дыхательных путей. Бронхоспазм индуцированный перцем в носовой полости, был купирован введением атропина или блокадой

тройничного нерва [48, 49]. Подобные находки с быстрым развитием бронхосуживающего эффекта были отмечены и другими группами исследователей, использовавших разные методы провокации, включая аппликацию холодным воздухом [50].

Литература:

1. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006 Feb;129(2):309.
2. Ferdousi HA, Zetterstrom O, Dreborg S. Bronchial hyper-responsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hayfever. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Sep;16(6):478-86.
3. Гавалов С.М. Синдром гиперреактивности бронхов и его клинические разновидности. *Консилиум* 1999; (1): 3-11.
4. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г. и др. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме. *Бюллетень сибирской медицины* 2002; (4).
5. Абросимов В. Н., Порядин В. Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме. *Тер. арх.* 1994; (11): 60-4.
6. Сооронбаев Т.М., Куренкеева А.К., Бакубатова Н.О., Миррахимов М.М. «Современные представления о механизмах развития гиперреактивности бронхов». *ЦАМЖ* 2003; т.IX, №2-3, с.147-151.
7. Бримкулов Н.Н., СооронбаевТ.М. Функция дыхания у больных бронхиальной астмой в процессе высокогорной климатотерапии. *Здравоохранение Киргизии* 1990; (6): 35-37.
8. Orehek J., Gayard P., Smith A. et al. Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; V.115; (6): 937-943.
9. Sterk PJ, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J*. 1993; 6 (suppl 16): 53-83.
10. Куренкеева А.К. Гиперреактивность бронхов у больных с легким персистирующим течением бронхиальной астмы. *ЦАМЖ* 2005; т.XI (2-3): 116-118.
11. Чучалин А. Г. Современные методы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. Сб. научн. тр. М.: Б. 1983; 15-25.
12. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. 2001; 7-21.
13. Barnes P. J. Neuropeptides in the lung: localization, function, and pathophysiologic implications. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; (79): 95-285.
14. 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*. 2001; (5). Страничка практического врача *Бюллетень сибирской медицины* 2002; (73): 121-146.
15. Pauwels R., Joos G., Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988; (18): 317-321.
16. De Sanctis G.T., daheshia M., Daser A. Genetics of airway hyperresponsiveness. *J.Allergy Clin. Immunol*. 2001; 108(1): 11-20.
17. Schmidt D., Rabe K.F. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J. of Allergy and Clinical Immunology* 2000; V. 105. (4).
18. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1413-20.
19. Sotomayor H.,Badier M., Vervloet D, et al Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. *Am Rev Respir Dis* 1984; V. 130.P. 56-58.
20. Boulet L.P., Morin D., Milot J., ea al. Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non-asthmatic subjects with pollen-induced rhinitis. *Ann Allergy* 1989. V. P.114-119.
21. Madonini E., Briatico-Vangosa G., Pappacoda A., et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitic. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1987. V.79. P. 358-363
22. Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, Garcia-Casado G, et al. Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1415-21.
23. Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(1):56-8.
24. Lowhagen O, Rak S. Modification of bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(4):460-7.
25. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V, Tornero C. Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollensensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J*.
26. Verdiani P., Di Carlo S., Holdaway M.D., et al Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J. Allergy. Clin. Immunol*. 1990. V.86. P.576-582.
27. Zhong N.S., Chen R.C., Yang M.O., et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? *Chest* 1992. V.102. P. 1104-1109.
28. Braman S.S., Barrows A.A., DeCotiis B.A., et al. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. *Chest* 1987. V.91. P.671-674.
29. Миррахимов М.М., Федосеев Г.Б., Успенская Е.П. Бронхиальная астма и ее лечение гипобарической гипоксией. Л., 1983.
30. Gauchat JF, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; (365): 340-343.
31. Schmidt D., Rabe K.F. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J. of Allergy and Clinical Immunology* 2000; V. 105. (4).
32. Сооронбаев Т.М. Показатели легочной вентиляции и реактивность бронхиального дерева у больных

- бронхиальной астмой в процессе высокогорной климатотерапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Бишкек. 1993.
33. Barnes P. J. Neuropeptides in the lung: localization, function, and pathophysiologic implications. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; (79): 95–285.
 34. Бабак С.Л., Чучалин А.Г. Ночная астма. *Русский медицинский журнал* 1998, т.6, №17.
 35. Laprise C., Laviolette M., Boutet M., Boulet L-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling. *Eur. Respir. J.* 1999; V. 14.
 36. Миррахимов М.М., Бримкулов Н.Н., Лямцев В.Т., Белов Г.В. Изменение поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов и их клеточного состава у больных бронхиальной астмой. *Тер. архив.* 1987; (3): 31-36.
 37. Hirst S.J. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodeling and phenotype plasticity in asthma. *Eur. Respir. J.* 1996; V. 9.
 38. Johnson S.R., Knox A.J. Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; V. 18.
 39. Абросимов В. Н., Порядин В. Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме. *Тер. арх.* 1994; (11): 60–4.
 40. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. и др. Влияние вирусной инфекции на течение бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология (приложение)*, 2001:65.
 41. Fontanari P, Burnet H., Zattera-Hartmann C., Jammes Y. Changes in airways resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol.* 1996.81.1739-1743.
 42. Shturman+Ellstein R., Zeballos R.J., Buckley J.M. et al. The beneficial effect of nasal breathing on exercise induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 65.
 43. Corren J., Adinoff A., Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation by allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1992. 89. 611-618.
 44. Griffin M.P., McFadden E.R., Ingram R.H. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1982; 69: 354.
 45. Gaspar Elsas M.I., Joseph D., Elsas P., Vargaftig B.B. Rapid increase in bone marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukin triggered by intranasal allergen challenge. *Am J. Respir Cell Mol Biol* 1997. 17. 404-413.
 46. Whicker J.H., Kem E.B. The nasopulmonary reflex in the awake animal. *Ann. Otol Rhinol. Laryngol.* 1973. V.82. H. 355-358.
 47. Tomori Z., Widdicombe J.G. Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J. Physiol.* 1969. V. 200. P.25-49.
 48. Kaufman J., Wright G.W. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev. Respir. Dis.* 1969. V.100. P.26-30.
 49. Kaufman J., Chen J.C., Wright G.W. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970. V.101. P.768-769.
 50. Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jan;36(1):26-31.

Рецензент: д.мед.н., профессор Сулайманов Ш.С.
