

ГЛАВА 4. ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько

CHAPTER 4. AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

Juliy M. Perel'man, Anna G. Prikhodko

Совершенство механизмов, регулирующих бронхиальный тонус, у здоровых людей обуславливает хорошую устойчивость и адаптацию дыхания к всевозможным нагрузкам без существенных изменений в бронхиальной проходимости. В то же время у значительной части легочных больных воздействие широкого спектра факторов, имеющих как эндо-, так и экзогенную природу, может приводить к развитию высокой лабильности бронхиального тонуса. Гиперреактивность дыхательных путей (бронхиальная гиперреактивность) — распространенный патофизиологический феномен, характеризующийся избыточной транзиторной бронхоконстрикцией в ответ на действие экзогенных стимулов. Ключевым фактором бронхоконстрикции служит чрезмерное сокращение гладкой мускулатуры. Дополнительными патофизиологическими механизмами выступают бронхиальная гиперсекреция и отек стенки дыхательных путей вследствие плазматической трансудации.

Гиперреактивность дыхательных путей (англ. *airway hyperresponsiveness*) — облигатный признак бронхиальной астмы (БА) и частый спутник других заболеваний органов дыхания: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого и хронического бронхита, муковисцидоза, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), аллергического ринита и др. У здоровых лиц нередко встречается и асимптомная гиперреактивность дыхательных путей. Значительно распространена имеет бронхиальная гиперреактивность в виде преходящего нарушения проходимости дыхательных путей после интенсивной физической нагрузки — например, у элитных спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта и плаванием [1]. С клинической точки зрения гиперреактивность дыхательных путей может служить предиктором будущего заболевания органов дыхания и/или его прогрессирования, являясь независимым фактором риска необратимой потери функции легких.

Большинство исследователей рассматривают данный феномен как снижение порога чувствительности рецепторного аппарата бронхов к любым провокационным веществам, которое может быть зарегистрировано при воздействии их на соответствующие рецепторы. Бронхиальную гиперчувствительность

определяют по дозе вводимого вещества, способной вызвать бронхоспастическую реакцию.

Реактивность подразумевает взаимосвязь между силой воздействия и величиной последующей реакции, которая может быть выражена построением кривой «доза—реакция». В научном мире понятия «гиперреактивность» и «гиперчувствительность» часто объединяют, используя термины «бронхиальная гиперреактивность» или «гиперреактивность дыхательных путей», обобщающие всю совокупность механизмов бронхиального ответа. В результате чрезмерного сужения дыхательных путей их аэродинамическое сопротивление растет, а объемная скорость воздушного потока пропорционально снижается. С известным приближением этот процесс описывается физическим законом Пуазейля, связывающим проходящий через трубку ламинарный поток газа с длиной и радиусом этой трубки, а также с вязкостью газа [2].

Распространенность гиперреактивности дыхательных путей

Гиперреактивность дыхательных путей рассматривают как обязательный и определяющий признак БА, присутствующий у всех пациентов в период обострения и примерно в 80% случаев — при ремиссии заболевания [3]. Вместе с тем значительный объем опубликованных эпидемиологических исследований по результатам бронхопровокационных тестов свидетельствует, что гиперреактивность дыхательных путей не является специфичным признаком БА, а широко представлена в популяции. Изучались различные срезы населения: в случайных выборках, дифференцируемые по географическому положению, статусу курения профессиональным признакам, антропометрическим параметрам, нозологическим формам заболевания и т. д. Была показана высокая распространенность данного синдрома среди пациентов с ХОБЛ, муковисцидозом, саркоидозом, разными формами атопии, в период реконвалесценции после пневмонии, острых респираторных заболеваний (табл. 1). Выявлена высокая чувствительность бронхов к метахолину при рините, у курящих и бывших курильщиков, а также у лиц, подверженных профессиональному ингаляционному

Таблица 1. Срез исследований по распространенности бронхиальной гиперреактивности среди взрослых и детей*

Исследователи	Год	Нозологическая форма	Число обследованных лиц	Распространенность признака, %
<i>Прилипка и др.</i>	1991	Хронический бронхит	182	60–80
<i>Гавалов</i>	2003	Острая пневмония	104	52,0
		Острый бронхит	125	40,0
<i>Желенина и др.</i>	2006	Муковисцидоз	180	67,5
<i>Bahous et al.</i>	1984	Хронический бронхит	28	64,0
<i>Yan et al.</i>	1985	ХОБЛ	55	46,0
<i>Leuppi et al.</i>	2005	ХОБЛ	30	100,0
<i>Buist et al.</i>	1993	Женщины с ХОБЛ	2 185	87,0
<i>Hospers et al.</i>	2000	Мужчины 40–66 лет, симптомы ХОБЛ	2 008	31,0
<i>Jayet et al.</i>	2005	Женщины, не курящие, БА/атопия	955	15,0
<i>Tashkin et al.</i>	1996	Бронхит курильщика, ХОБЛ	5 733	68,0
<i>Lorenzo et al.</i>	1997	Аллергический ринит	49	30,6
<i>Malerba et al.</i>	2003	Дефицит α_1 -антитрипсина	114	16,3
		Здоровые	27	11,1
<i>Ciprandi et al.</i>	2004	Ринит	94	70,2
<i>Tashkin et al.</i>	1992	Курящие мужчины 35–59 лет	3 572	59,0
		Курящие женщины 35–59 лет	2 094	85,0
<i>Leynaert et al.</i>	1997	Мужчины 20–44 лет	408	19,0
		Женщины 20–44 лет	391	37,0
<i>Brutsche et al.</i>	2006	Взрослые 18–60 лет из 8 областей	5 825	17,0
<i>Chin et al.</i>	1997	Взрослые 20–44 лет из 35 городов	13 260	13,0
<i>Chan-Yeung et al.</i>	1984	Рабочие лесопилки (красный кедр)	495	19,0
		Офисные сотрудники	146	12,0
<i>Tabona et al.</i>	1984	Работники элеватора	200	22,0
<i>Karjalainen et al.</i>	2000	Лыжники (по пересеченной местности)	40	75,0
<i>Leuppi et al.</i>	1998	Хоккеисты	26	35,0
<i>Pederson et al.</i>	2008	Пловцы	33	55,0

Примечание: * – в таблице представлены данные по реакции на метахолин, гистамин и ацетилхолин; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

воздействию раздражающих химических и физических веществ.

Следует подчеркнуть, что у ряда людей гиперреактивность дыхательных путей носит бессимптомный характер, не проявляя себя клинически. Приблизительно в 50% случаев лица с бронхоспастической реакцией, подтвержденной провокационным тестированием, не испытывают дыхательного дискомфорта и не знают о существующих нарушениях. Процент индивидов без признаков БА или других заболеваний дыхательной системы с верифицированной реакцией дыхательных путей существенно варьируется между исследованиями вследствие переходящего характера нарушений. Особо выделяются элитные спортсмены – пловцы и представители зимних видов спорта, среди которых распространенность гиперреактивности дыхательных путей чрезвычайно высока (15–75%).

Существует прямая связь между гиперреактивностью дыхательных путей, функцией легких и антропометрическими параметрами человека, а следовательно, размерами дыхательных путей. Так, на метахолин чаще реагируют женщины вследствие более высокой, по сравнению с мужчинами, восприимчивости к различным раздражающим агентам и меньшего размера дыхательных путей [4]. В то же время гиперреактивность дыхательных путей более распространена у мальчиков до начала полового созревания [5]. С возрастом бронхиальная гиперреактивность к метахолину увеличивается [6]. Возможными причинами являются увеличение внутриклеточной передачи сигналов кальция как маркера сократительной способности гладких мышц бронхов и усиление ремоделирования дыхательных путей [7]. Отмечены тесные взаимоотношения между гиперреактивностью дыхательных путей и повышенной

массой тела, объемом общего и подкожного абдоминального жира, причем в большей степени у мужчин [8]. Увеличение индекса массы тела на каждый 1 кг/м^2 связано с 5%-м ростом вероятности формирования гиперреактивности [9].

Факторы риска бронхиальной гиперреактивности

Важно признать, что наличие бронхиальной гиперреактивности не является постоянной величиной и может флуктуировать. У части больных ее тяжесть нарастает после контакта с разнообразными экзогенными триггерами и угасает под воздействием терапии. Гиперреактивность дыхательных путей может носить кратковременный характер либо сохраняться в течение нескольких месяцев с момента возникновения.

Учитывая полиэтиологичность многих бронхолегочных заболеваний, следует выделить 2 основные группы факторов — эндогенные и экзогенные, ассоциированные с формированием гиперреактивности дыхательных путей.

К экзогенным относят антропогенные и природно-климатические факторы, социально-экономические условия жизни людей. Широко известно влияние антропогенных (техногенных) факторов, связанных с активной деятельностью человека, — поллютантов химической и физической природы, таких как уголь, пыль, выхлопные газы, озон, оксид азота (NO), диоксид серы (SO₂) и др. (> 300 видов). Все эти вещества способны вызвать аллергизацию организма, а также нарушения в иммунной, дыхательной и других системах даже у здоровых людей. Один из примеров свидетельствует о том, что у здоровых лиц после ингаляции озона усиливается реакция на метахолин, что связано с воспалительным действием активных форм кислорода на респираторный тракт [10].

Особое место отводят профессиональным (производственным) вредностям, значимо влияющим на бронхиальную проходимость и организм в целом. Доказано, что формальдегиды, хром и никель выступают агентами, вызывающими сенсибилизацию, а сложные биологические вещества растительного и животного происхождения стимулируют выработку иммуноглобулина (Ig) E. Вдыхание хлора и брома приводит к острому повреждению дыхательных путей, которое выражается в гиперреактивности к метахолину [11]. Согласно исследованиям, нитраты, сульфиты, соли платины и другие низкомолекулярные вещества проявляют себя как ирританты и усиливают аллергическую настроенность организма; изоцианаты могут приводить к транзиторной бронхиальной гиперреактивности. В.П. Колосовым и др. [12] обнаружено повышение чувствительности и реактивности дыхательных путей у фермеров с ХОБЛ во время присутствия в рабочей зоне.

Наряду с воздушными поллютантами, к гиперреактивности дыхательных путей приводят и при-

родные условия. Резко континентальный климат, характерный для Северного полушария, на территории России захватывает области Восточной и Центральной Сибири, западную часть Дальнего Востока. В этих регионах доминируют такие факторы, как холод и низкое абсолютное и относительное содержание паров воды в атмосфере > 6 мес. в году. По клиническим данным, 10–50% здоровых людей испытывают различные респираторные симптомы при контакте с низкотемпературным воздухом [13–15]. В широкомасштабных перекрестных национальных исследованиях *FINRISK*, проведенных в Финляндии с участием 17 040 респондентов, показано, что с наступлением сезонных холодов у 35% мужчин и 46% женщин отмечаются респираторные и сердечные симптомы [16]. У большинства больных БА и у многих пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ вдыхание воздуха низкой температуры может сопровождаться чрезмерной бронхоспастической реакцией — феноменом холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Он проявляющейся удушьем, дыхательным дискомфортом и кашлем [13]. До 10% здоровых лиц генетически предрасположены к развитию такой особенности.

Среди природных факторов, выступающих триггерами бронхоконстрикции, следует отметить и высокую влажность атмосферного воздуха. Достижение ее пиковых значений носит циклический характер, связанный со сменой времен года. Для больных БА характерна высокая частота осмотической гиперреактивности дыхательных путей, которая манифестирует при контакте с высокой влажностью окружающей среды [17].

Необходимо выделить еще одну внешнюю социально значимую причину развития гиперреактивности бронхов — курение. В широкомасштабном многоцентровом исследовании, охватившем участников с нормальной легочной функцией в Финляндии и России, была выявлена тесная связь между курением и измененной реактивностью дыхательных путей [18]. Распространенность последней у курящих была неизменно выше, чем в общей популяции, и в значительной степени зависела от количества выкуриваемых сигарет, начала курения (до 20 лет) и его стажа. У пожилых респондентов бронхореактивность встречалась чаще, чем у молодых, вследствие большей длительности курения и кумулятивного повреждения тканей. После прекращения курения степень гиперреактивности дыхательных путей может снизиться.

Все больше данных указывает на то, что, если беременная женщина курит, пренатальное воздействие табачного дыма повышает риск БА и бронхиальной гиперреактивности у ребенка. В эксперименте показано, что в этом случае вероятность воспаления легких и гиперреактивности дыхательных путей возрастает из-за измененного метилирования ДНК [19]. Имеются убедительные доказательства того, что риск БА растет, если мать курит во время беременности

и кормления грудью. Как показали исследования, употребление алкоголя, табака и кальянных смесей во время беременности приводило к формированию атопии и БА у ребенка и повышало риск респираторных проблем во взрослом возрасте [20, 21].

Дополнительным фактором усиления бронхиальной реактивности при болезнях органов дыхания служит персистирующая бактериальная или вирусная инфекция верхних дыхательных путей, представляющих собой «входные ворота». Инфицирование снижает мукоцилиарный клиренс в полости носа, у ряда больных приводит к вторичному бактериальному обсеменению с дальнейшим воспалением бронхов. Вирус может оказывать прямое повреждающее действие на нижние дыхательные пути. Вследствие этого воздействия происходит потеря клеточного эпителия, увеличивается продукция слизи, отторгаются некротические массы в просвет дыхательных путей, увеличивается плазменная экссудация и возникает гиперчувствительность к разным экзогенным агентам [22, 23]. Приблизительно у 40% больных ХОБЛ обострения, вызванные вирусной инфекцией, значительно отягощают симптоматику. Точно так же вирусы провоцируют большинство обострений у детей с БА и до 50% — у взрослом при этом же заболевании [24]. В время ОРВИ гиперреактивность дыхательных путей может развиваться и у ранее здоровых людей, сохраняясь в течение нескольких недель.

Внутренними (эндогенными) пусковыми механизмами бронхиальной гиперреактивности служат: изменения в геометрии дыхательных путей вследствие разнообразных причин; атопия; генетическая предрасположенность. Сочетание наследуемых генов в совокупности с воздействием окружающей среды на разных этапах жизни определяет дебют заболевания.

В эксперименте продемонстрировано, что задержка внутриутробного развития является фактором формирования постнатальной гиперреактивности дыхательных путей на провокацию метахолином [25]. Гиперреактивность дыхательных путей, возникшая в раннем детском возрасте, оказывает значимое влияние на дальнейшее развитие легкого. Дети, перенесшие тяжелый бронхоспазм в месячном возрасте, к 6 годам имеют более низкие параметры функции легких [26]. Постоянный бронхоспазм в раннем детстве связан с недоразвитием органов дыхания, прогрессирующим уменьшением калибра (диаметра) бронхов, низким объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и повышает вероятность БА в будущем [27].

Существуют сложные взаимоотношения между аллергией и бронхиальной реактивностью. С одной стороны, атопия выступает фактором риска гиперреактивности дыхательных путей. С другой стороны, они могут сосуществовать изолированно, будучи объединенными общим высоким уровнем IgE в сыроворотке крови. В обоих случаях это свидетельствует

о включении иммунологических механизмов в формирование бронхообструктивного синдрома. Крупное европейское исследование показало, что атопия и увеличенная концентрация IgE повышают риск гиперреактивности дыхательных путей в 3 раза [28]. Наблюдается тесная связь между высоким уровнем сывороточного IgE и более выраженной, чем обычная, реакцией бронхов на метахолин и холодный воздух [13, 29]. Следует отметить, что такие переменные, как молодой возраст, раннее проявление симптомов, астматический анамнез у родителей, воздействие никотина, снижение исходной функции легких и сенсбилизация к специфическим одному или нескольким аллергенам могут усиливать гиперреактивность бронхов у лиц с атопией или сезонным ринитом, не приводя к БА. В то же время эозинофильное воспаление дыхательных путей, атопия и бронхиальная гиперреактивность в большей степени ассоциированы с БА [30].

Доказана генетическая предрасположенность к формированию гиперреактивности бронхов, которая, по некоторым данным, составляет примерно 30%. В 1996 г. *W. Cookson* были выделены группы генов, кодирующих иммунные (специфические) механизмы атопии и неиммунные (неспецифические), отвечающие за возникновение гиперреактивности дыхательных путей, а также кодирующие не опосредованное IgE развитие воспалительного процесса. Независимая передача генов может привести к различному их соотношению у отдельного человека. Индивид с преобладанием в геноме генов, кодирующих неиммунные механизмы, представляют псевдоатопический конституциональный тип и может служить примером непереносимости в чистом виде одного из неспецифических констрикторных стимулов. Стоит оговориться, что у больных с атопической конституцией не всегда преобладают IgE-опосредованные механизмы; существует группа генов, ответственную за двойственную связь «атопия — гиперреактивность дыхательных путей» [31, 32].

За последние десятилетия область генетики эволюционировала. В настоящее время обнаружено значительное число генов, ответственных за развитие того или другого респираторного заболевания, в т. ч. БА и ХОБЛ. В дополнение к генам, уникальным для этих заболеваний, существуют некоторые общие генетические факторы риска. Так, ряд исследуемых полиморфизмов генов ответственен за гиперреактивность и являются основными кандидатами формирования БА и аллергии. Изучая взаимодействие генов с окружающей средой, *D.A. Meyers et al.* оценили влияние пассивного воздействия табачного дыма в детстве на результаты исследований генетического сцепления. Авторы представили убедительные доказательства сцепления для хромосом 3p и 5q, связанного с БА и бронхиальной гиперреактивности [33]. Наследование по 3p у детей, родители которых курили, ассоциировано с развитием бронхиальной

гиперреактивности и БА, тогда как по 5q – с высоким уровнем IgE и также с гиперреактивностью.

С предрасположенностью к БА связывают мутации кластеров генов, расположенных на 5-й хромосоме, регулирующей цитокиновый профиль. В первую очередь, это гены, кодирующие интерлейкины (IL)-3, -4, -5, -9, -12 и IL-13, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Некоторые из исследованных генов-кандидатов пока не реплицированы для подтверждения гиперреактивности. Однако известно, что они ответственны за характер хронического воспаления, симптомы и более тяжелое обострение, течение и форму заболевания. Либо эти гены связаны с более активным ответом на бронходилататор и т. д. и опосредованно влияют на формирование гиперреактивности дыхательных путей. Существует группы генов, которые реплицируются многократно при разных заболеваниях: *ADAM33*, *ADRB2*, *CD14*, *FCER1B*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *IL4*, *IL13*, *IL4RA*, *GPR65*, *TNF* [34]. Были идентифицированы 8 сигналов перекреста БА и ХОБЛ, которые могут представлять локусы генов, предрасполагающих к развитию II типа воспаления в дыхательных путях и серьезным долгосрочным последствиям БА. Четыре из них в большей степени оказывают влияние на формирование БА (*FAM105A*, *GLB1*, *PHB*, *TSLP*), другие – преимущественно на возникновение постоянной обструкции дыхательных путей (*IL17RD*, *C5orf56*, *HLA-DQB1*) [35].

Важно отметить, что найденные в генах однонуклеотидные полиморфизмы не обязательно связаны с тем или другим патологическим механизмом напрямую. Они могут проявлять себя и во взаимодействии с другими полиморфизмами. Так, полиморфизмы ряда вышеупомянутых генов, экспрессируемых эпителиальными клетками дыхательных путей, ответственны не только за предрасположенность к БА и ХОБЛ, подтверждая их общую генетическую основу, а связаны с изменениями в функции легких, количеством эозинофилов в крови при обоих заболеваниях, содержанием IgE. Например, важную роль в перекресте БА и ХОБЛ отводят полиморфизму в гене *FCER2*, несколько других найдены внутри или вблизи гена *GPR65* (связаны с G-белком рецептора 65) на 14-й хромосоме 14; они же значимы в активации эозинофилов при обострении БА и внеклеточном ингибировании провоспалительных цитокинов [34, 36–39].

Профилирование экспрессии генов гладкой мускулатуры бронхов позволило выявить ряд генов (*RPTOR*, *VANGL1*, *FAM129A*, *LEPREL1*, *ZNF792*, *SMAD1* и *SMAD7*), определяющих тяжесть бронхоспазма. Последние два вовлечены в сигнальный путь трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) – он индуцирует клеточные реакции, такие как дифференцировка и пролиферация, участвующие в развитии БА и гиперреактивности [40–42]. Имеется прямая связь между экспрессией сократительных

белков α-гладкомышечного актина и десмина и выраженностью гиперреактивности дыхательных путей у больных БА [43].

Можно считать доказанной роль полиморфных вариантов некоторых генов семейства TRP, кодирующих полимодальные рецепторы температуры и влажности, в формировании генетической предрасположенности к бронхиальной гиперреактивности. Так, среди проанализированных полиморфизмов гена холодного рецептора *TRPM8* ассоциации с холодной гиперреактивностью дыхательных путей были выявлены для rs11562975, rs17868387 и rs17865682 [44].

Несмотря на достигнутые успехи, пока весьма ограничено число исследований, которые направлены на уточнение патологических механизмов, связывающих генетику и гиперреактивность дыхательных путей. В то же время важно признать, что генетическая детерминированность, семейный анамнез и низкая функция легких с детского возраста, наряду с влиянием окружающей среды, являются общими факторами риска многих респираторных заболеваний, ассоциированных с бронхиальной гиперреактивностью.

Патофизиологические механизмы гиперреактивности дыхательных путей

Различные по своему характеру стимулы провоцируют разный по значимости ответ со стороны дыхательных путей. Это свидетельствует о гетерогенности патофизиологических механизмов, лежащих в основе бронхиальной гиперреактивности. Достаточно сложно определить относительный вклад и важность каждого из них у лиц с отдельными нозологическими формами (например, БА, ХОБЛ и т. д.), учитывая возможность пересечения клинических синдромов. Дело в том, что эти синдромы могут задействовать различные базовые механизмы, ответственные за формирование чрезмерной чувствительности бронхов. Так, ранее предполагалось, что у больных ХОБЛ, в отличие от пациентов с БА, гиперреактивность дыхательных путей является следствием структурных и функциональных изменений, связанных с заболеванием. Более поздние исследования показали, что бронхиальная гиперреактивность может предшествовать снижению функции легких и ограничению воздушного потока, отражая лежащий в основе воспалительный процесс и являясь независимым фактором риска формирования ХОБЛ [45].

Существующие представления о формировании гиперреактивности дыхательных путей отражают происходящие изменения в геометрии бронхиального дерева, повреждении эпителия, выбросе медиаторов из эффекторных клеток воспаления, увеличении сосудистой проницаемости, нарушении автономной регуляции бронхиального тонуса и др. Некоторые из перечисленных компонентов могут быть непосредственно предопределены, но большая их часть

формируется под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, индивидуальных для каждого человека.

Воспалительный компонент

Прежде всего, бронхиальную реактивность связывают с воспалением, причем даже у людей с бессимптомным течением заболевания, несмотря на некоторые фенотипические отличия при разных его формах. Долгое время БА ассоциировалась с эозинофильным типом воспаления. Некоторые продукты распада эозинофилов (пероксидаза эозинофила, основной базальный белок, эозинофилкатионоактивный протеин, металлопротеиназы, тромбоцит-активирующий фактор, цистеиновые лейкотриены совместно с гистамином и т. д.) вызывают воспалительное повреждение дыхательных путей и способствуют бронхоспазму. Однако исследования показывают, что у ряда больных повышена инфильтрация дыхательных путей нейтрофилами [46–48]. У части пациентов с БА формируется смешанный тип бронхиального воспаления, который характеризуется высоким содержанием эозинофилов и нейтрофилов и сопровождается более тяжелым течением [49, 50]. Клеточный состав воспалительного инфильтрата бронхов при ХОБЛ представлен в большей степени нейтрофилами, основная роль которых заключается в активной продукции провоспалительных и воспалительных медиаторов, частично приводящих к деструкции ткани.

Достаточно хорошо изучен вклад эозинофилов в формирование гиперреактивности, аллергической реакции и ремоделировании стенки дыхательных путей. Однако наличие эозинофилов в респираторном тракте необходимо, но не всегда важно для поддержания гиперреактивности бронхов. Эозинофильный фенотип в большей степени отражает тяжесть бронхоспазма, а также эффективность лечения глюкокортикостероидами (ГКС), антилейкотриеновыми препаратами, блокаторами IL-5 у больных БА. Появление нейтрофилии чревато снижением восприимчивости к ГКС и серьезными обострениями. Нейтрофилы не только отвечают за тяжесть течения заболевания и низкую эффективность терапии ГКС, но и имеют прямое отношение к характеру патологического процесса, протекающего в дыхательных путях. Они инициируют либо сопровождают различные экзогенные реакции — например, при воздействии холодного воздуха. Последний приводит к формированию к холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у ряда больных. Это происходит вследствие активации нейтрофилов и смешанного (эозинофильно-нейтрофильного) воспаления бронхов [48]. Важным элементом патогенного влияния нейтрофилов служит оксидативный стресс (ОС), который характеризуется выбросом большого количества свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием. Они запускают каскад провоспалительных цитокинов, модулирующих им-

мунные Th2- и Th1-механизмы, ассоциированные с участием в регуляции бронхиальной реактивности на тот или иной стимул.

Ключевую роль в механизмах рецепции экзогенных стимулов играют катионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), локализованные в мембране как сенсорных нейронов, так и ненейронных клеток (эпителий, гладкие мышцы дыхательных путей, иммунные и воспалительные клетки) [51, 52]. Каналы TRP осуществляют трансдукцию экзогенных стимулов через Ca^{2+} -сигналинг, который контролирует множество событий — от высвобождения нейротрансмиттера до транскрипции генов и гибели клеток. С точки зрения участия в формировании патологических реакций дыхательных путей и нарушений легочного гомеостаза наибольший интерес представляют TRPA1, TRPV1, TRPV4 и TRPM8. Несомненная роль TRP-каналов в генезе бронхиальной гиперреактивности состоит в усилении активации сенсорных афферентов, а также в генерации ненервного TRP-опосредованного провоспалительного сигналинга.

Гиперреактивность дыхательных путей также может быть вызвана действием бактериального эндотоксина, субстратом которого являются липополисахариды, без вовлечения эозинофилов. Установлено, что липополисахарид — первичный активатор моноцитов и макрофагов, действующий через цитокины, хемокины и нейтрофилы.

Еще один потенциальный фактор изменения бронхиальной проходимости — эндотелин-1. Он играет важную роль в ремоделировании дыхательных путей у пациентов с БА, участвуя в инициации пролиферации гладких мышц [53]. Гиперпродукция бронхиальной слизи, гипертрофия железистых клеток и гиперплазия желез, наряду с воспалением, также вносят значительный вклад в формирование измененной реактивности дыхательных путей. У больных БА повышенная продукция муцина MUC5AC влияет на развитие II типа воспаления и нарастание гиперреактивности дыхательных путей [54].

Геометрия и гладкая мускулатура дыхательных путей

Начальная структура и геометрия дыхательных путей влияют на последующую реакцию. В ламинарном потоке сопротивление дыхательных путей обратно пропорционально величине их радиуса, возведенной в четвертую степень. Следовательно, любое сужение дыхательных путей может вызывать выраженное ограничение воздушного потока. При этом в ответ на одно и то же сокращение радиуса прирост сопротивления бронха будет тем больше, чем меньше его исходный радиус. Результаты компьютерной томографии при изучении реактивности центральных и периферических дыхательных путей к метахолину и другим провокационным стимулам показали гетерогенность бронхоспастической реакции с преимущественным увеличением последней

в мелких бронхах по отношению к крупным. Существуют отличия в локализации и ответной структуре реакции при разных провокационных стимулах, что связывают со структурной неоднородностью дыхательных путей, объемом мышечной ткани, чувствительностью к агонисту [55, 56].

Повышенная сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей долгое время считалась основной причиной бронхиальной гиперреактивности, опосредуемой свойствами самого гладкомышечного аппарата, его дисфункцией, воздействием той внутренней среды, в которой это происходит, а также применяемой терапией. В настоящее время представления о реактивности и биофизике гладких мышц существенным образом дополнены [57]. Одна из особенностей клеток, из которых состоит гладкомышечная ткань, — быстрое приспособление к изменениям в динамической среде. Под влиянием разнообразных стимулов динамическая составляющая способна возрасти, повышая тонус гладких мышц. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования гиперчувствительных крыс. Данные *in vivo* подтверждают влияние скорости сокращения гладкомышечной клетки на величину ее сокращения [58–60].

Сократительный аппарат гладкомышечных клеток состоит из нитей актина и миозина, которые взаимодействуют благодаря фосфорилированию киназой легкой цепи миозина. Количество поперечных мостиков миозина—актина определяет силу их сокращения. От числа актомиозиновых циклов зависит не только частота сокращения гладкомышечных клеток, но и реактивность бронхов. На частоту актино-миозинового цикла влияют механизмы фосфорилирования, включая те, что регулируются с помощью Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназы легкой цепи миозина, и те, что не зависят от Ca^{2+} /кальмодулина. Уменьшение ее ферментативной активности способно увеличить продолжительность фосфорилирования легкой цепи. Ключевыми регулирующими факторами чувствительности гладкой мышцы дыхательных путей к Ca^{2+} считаются Rho-киназа и малый мономерный G-белок RhoA, ее главный активатор. Каскад киназ RhoA/Rho стимулируется различными рецепторами, включая протеиновые $G_{12/13}$, G_i и G_q . Активированная фосфорилицией Rho-киназа совместно с другими киназами инактивирует фосфатазу легкой цепи миозина, приводя к усилению сокращения [61]. Нарушение в регуляции Ca^{2+} , колебания в амплитуде, частоте или локализации Ca^{2+} в гладкой мышце бронхов могут определять степень чувствительности и реактивности дыхательных путей [62].

Экспрессия контрактильных белков, включая гладкомышечную тяжелую цепь миозина (SM-MHC), повышается после повторной алергизации. SM-MHC существует в нескольких изоформах, образованных альтернативным соединением одиночного гена. Так называемая (+) изоформа (также известная как SM-B) ограничена 7 вставками аминокислот,

расположенными близко к N-окончанию. Она характеризуется усиленной циклической активностью поперечного мостика и, как следствие, усилением спастической реакции дыхательных путей [63].

Помимо внутренних генетически обусловленных причин и независимо от них дисфункции гладких мышц способствуют воспалительные процессы, которые присутствуют в респираторном тракте. Следует отметить, что при БА гладкомышечный аппарат более чувствителен к ОС. Причем степень окислительного повреждения в пучках гладкомышечных клеток коррелирует с тяжестью бронхоспазма. Такие провоспалительные цитокины, как IL-4 и -13, фактор некроза опухоли- α и ряд медиаторов усиливают чувствительность гладкомышечных клеток посредством модулирования передачи кальциевых сигналов. За регуляцию сократительной способности и структурной целостности гладкомышечных клеток ответственны и протеазы (такие как матриксные металлопротеиназы 1 и 9), увеличивающиеся при бронхоспазме и ряде заболеваний. Воспалительная среда индуцирует переход гладкомышечных клеток от сократительного фенотипа к «синтетическому» (пролиферативно-секреторному). Последний характеризуется сниженной экспрессией сократительных белков, повышенной клеточной пролиферацией, миграцией и секрецией медиаторов воспаления, что способствует изменению в иннервации, механическому стрессу и ремоделированию бронхов [56, 60, 64].

Изменения в эпителиальной выстилке дыхательных путей (отечность, повреждение клеток, изменение секреции и т. д.), которая обеспечивает начальный защитный барьер от любых вдыхаемых триггеров, значительно меняют активность гладкомышечных клеток. В результате непропорционально сокращается калибр бронхов, увеличивается число раздражителей, взаимодействующих с этими клетками, и усиливается бронхоконстрикторная реакция. Повреждение эпителия может напрямую приводить к спазму бронхов. Как показали исследования, разрыв мелких эпителиальных клеток дыхательных путей вызывает внутриклеточные волны Ca^{2+} с последующим сокращением соседних гладкомышечных клеток, что важно при действии профессиональных поллютантов. Кроме того, вызванное бронхоконстрикцией стрессовое повреждение эпителия инициирует тканевую реакцию, что снижает релаксацию гладких мышц, связанную с высвобождением расслабляющих факторов эпителиального происхождения, приводя к гипертонусу и последующим структурным изменениям дыхательных путей не только при БА [56, 65].

Бронхоконстрикция, вызванная каким-либо агентом (аллерген, метахолин, холод и т. д.), повышает иммунореактивность TGF- β в эпителии дыхательных путей. В свою очередь, вырабатываемый эпителием TGF- β является решающим фактором роста, поскольку индуцирует трансформацию миофибробластов и активизирует синтез коллагена [56, 65]. Все без исключения факторы роста в той или

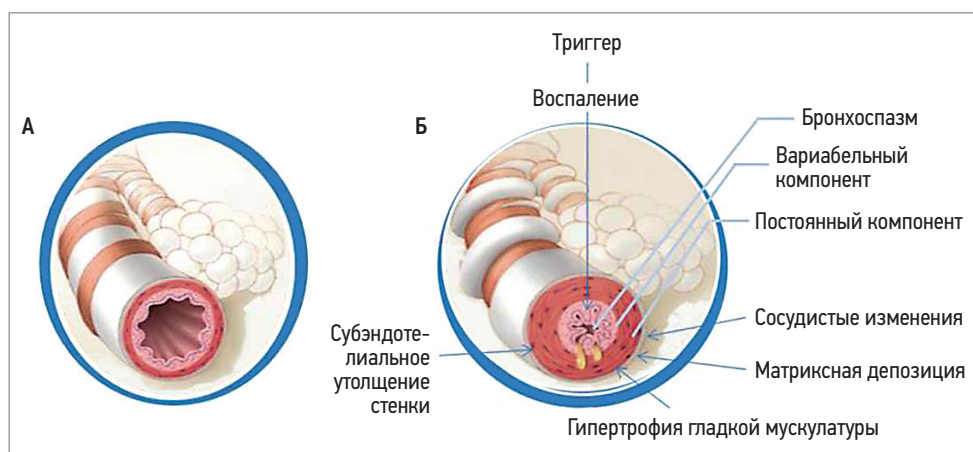


Рис. 1. Компоненты и факторы, способствующие гиперреактивности бронхов: А – здоровый бронх; Б – бронх человека с обструктивной патологией легких

иной мере не только стимулируют пролиферацию и рост гладкомышечных клеток бронхов, но и, будучи мощными хемоаттрактантами, приводят к ремоделированию. Кроме того, некоторые из них также способствуют пролиферации слизистой оболочки кровеносных сосудов и железистой гиперплазии, что характерно для хронического воспаления и при БА, и при ХОБЛ.

Не следует забывать о роли нейрогенных механизмов, как основному из участников регуляции реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания [66]. Дыхательные пути богато иннервированы 4 нервными системами: адренергической, холинергической, угнетающей неадренергической нехолинергической (i-NANC) и возбуждающей NANC (e-NANC). Дисфункция или гиперфункция этих систем может быть вовлечена в воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, наблюдаемую при разных респираторных заболеваниях. Холинергическая нервная система – преобладающий невральный путь бронхоконстрикции у людей. Существует тесная взаимная связь между нейрогенным и воспалительным механизмами формирования бронхообструктивного синдрома. Некоторые из воспалительных медиаторов влияют на высвобождение нейротрансмиттеров из нервных окончаний дыхательных путей, вызывая рефлекторный спазм или прямо воздействуя на гладкомышечные рецепторы. В свою очередь, нейрогенные механизмы вносят свой вклад в развитие воспалительной реакции.

Ключевую роль в механизмах рецепции экзогенных стимулов играют катионные TRP-каналы, локализованные в мембране как сенсорных нейронов, так и ненейронных клеток (эпителий, гладкие мышцы дыхательных путей, иммунные и воспалительные клетки) [51, 52]. Несомненная роль TRP-каналов в генезе бронхиальной гиперреактивности состоит в усилении активации сенсорных афферентов и во вненейрональном TRP-опосредованном провоспалительном сигналинге.

В понимании механизмов, ответственных за формирование гиперреактивности дыхательных путей следует выделить два «полунезависимых» компонента: постоянный и вариабельный (рис. 1). Оба они частич-

но связаны с воспалением дыхательных путей, но у каждого из них есть отличительные черты и дифференцированные ответы на конкретные триггеры и методы терапии. Первый (постоянный) в значительной степени связан с хроническим воспалением и происходящими структурными изменениями в дыхательных путях: утолщаются стенки бронха и прилегающих базальных мембран, гипертрофируются гладкая мускулатура и железы, возникают субэпителиальный фиброз и пролиферация сосудов, меняется внеклеточный матрикс. Постоянный компонент затрагивает клеточный уровень, особенно при тяжелых формах заболевания или длительном его течении, значительно изменяя архитектуру респираторного тракта. Второго компонента, вариабельного, в большей степени связан с острыми воспалительными явлениями, которые изменчивы и подвержены влиянию многочисленных факторов окружающей среды, действию аллергенов, респираторных инфекций и медикаментозной терапии [2, 64, 67]. Например, результаты систематического обзора показали, что ГКС оказывают как геномное, так и негеномное благоприятное воздействие на сократимость гладких мышц и гиперреактивность дыхательных путей, независимо от их противовоспалительного действия [56, 68].

В обоих случаях мелкие дыхательные пути играют важную роль в текущих патофизиологических процессах, способствуя гетерогенности бронхиальной обструкции, ее зональной неравномерности с чередованием участков бронхоконстрикции и участков парадоксального расширения дыхательных путей, тем самым модулируя тяжесть бронхоспазма [69–71]. Последнему также способствует начальная обструкция мелких дыхательных путей вследствие дискрипии, отека и дисфункции сурфактанта, которые приводят к исходной неоднородности вентиляции.

Методические приемы выявления гиперреактивности дыхательных путей

Для верификации гиперреактивности дыхательных путей в клинической практике применяют бронхопровокационные тесты с использованием 2 типов стимулов – прямых и непрямых. В обоих случаях стимулы провоцируют реакцию дыхательных путей,

которую можно оценить количественно по изменению функциональных параметров после ингаляционного воздействия триггера [72, 73]. Существующая классификация в большей степени опирается на выявление механизмов формирования бронхоспазма и пути их воздействия на респираторный тракт. Бронхопровокационным тестам присущи разная чувствительность и специфичность в верификации бронхиальной гиперреактивности при конкретных заболеваниях легких (например, БА и ХОБЛ), способность предсказывать прогрессирование болезни, ответ на используемую терапию.

Тесты с использованием прямых стимулов

К прямым относят фармакологические стимулы, которые имитируют медиатор ацетилхолин и воздействуют непосредственно на специфические (мускариновые) рецепторы гладкой мускулатуры бронхов. Они характеризуют главным образом функцию гладкомышечного комплекса, отражая структурные изменения дыхательных путей, связанные с постоянным (фиксированным) компонентом бронхоспазма [74, 75]. Прямые стимулы включают агонисты мускариновых рецепторов (например, метахолин, карбохолин), другие холинергические аналоги, гистамин, лейкотриены, простагландины, которые при их ингаляции оказывают прямое действие на гладкую мускулатуру бронхов. В принципе, любой из этих агентов может быть использован для выявления и количественной оценки прямой реакции бронхов, но в клинической практике нашли широкое применение в большей степени метахолин и гистамин [2, 72]. Метахолин метаболизируется ацетилхолинэстеразой, но медленнее, чем ацетилхолин, который редко используется в клинической практике; его эффекты могут быть частично заблокированы антихолинергическими средствами, такими как ипратропия бромид. Химически хлорид метахолина (активный ингредиент) представляет собой 2-(ацетилокси)-*N,N,N*-триметилпропан-1-аминий хлорид. Он доступен в виде сухого кристаллического порошка с эмпирической формулой $C_8H_{18}ClNO_2$ и расчетной молекулярной массой 195,69.

Ранее метахолин считался золотым стандартом выявления гиперреактивности дыхательных путей при с БА, но не является специфичным исключительно для постановки этого диагноза. Лица с другими заболеваниями органов дыхания также могут также реагировать на данный провокационный агент (табл. 1). Оптимальная диагностическая ценность тестирования с метахолином достигается, лишь когда вероятность БА перед тестированием составляет порядка 30–70%. Тест с метахолином скорее более полезен для исключения, чем для установления диагноза БА: при наличии респираторных симптомов его отрицательная прогностическая ценность выше, чем положительная. Следует отметить, что не всегда отрицательный результат в тесте на метахолин у пациента с астматическими симптомами исключает

этот диагноз полностью. Чувствительность и специфичность бронхопровокационного теста будет значимо различаться в зависимости от тестируемой популяции и тяжести заболевания. Также необходимо учитывать, фармакологические бронхопровокационные пробы не взаимозаменяемы. Больные могут реагировать на бронхопровокацию метахолином, но не реагировать на гистамин, и наоборот. Пробы с обоими препаратами относят к тестам прямого действия, однако гистамин, являясь медиатором воспаления, помимо холинергической нейротрансмиссии в гладких мышцах бронхов усиливает парасимпатическую активность. Кроме того, через экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках он повышает активность афферентных волокон чувствительного нерва, что влечет за собой непрямую реакцию бронхов.

Хотя прямые фармакологические стимулы высокочувствительны и высоко воспроизводимы в верификации гиперреактивности дыхательных путей, существует ряд отрицательных моментов в их применении. В т. ч. недостатки методики связаны с дозированием и распределением вещества в дыхательных путях вследствие того, что при тестировании используются различные протоколы и системы распыления вещества. Поскольку препараты прямого действия непосредственно влияют на рецепторы гладкой мускулатуры, сила ответной реакции со стороны бронхов будет напрямую зависеть от количества молекул (мкмоль) поступившего вещества, доставляемого в нижние дыхательные пути (введенная доза) и его распределения в легких. Эффективная введенная доза для метахолина зависит от предыдущих этапов, но будет меньше общей кумулятивно введенной дозы, поскольку метахолин медленно метаболизируется.

Для всех бронхопровокационных тестов, связанных с генерацией аэрозоля, важны следующие характеристики: глубина дыхания, концентрации вводимого раствора, технические параметры прибора для ингаляций (скорость подачи, время вдыхания аэрозоля, распределение частиц по размерам). Все применяемые устройства имеют разные характеристики производства аэрозоля и могут доставить другую провокационную дозу при той же концентрации раствора. Также дозы могут рассчитываться исходя из производительности распылителя по весу, который включает потери при испарении, доставку в ротовую полость, но не отдельно в нижние дыхательные пути [72]. Новые рекомендации разрешают использовать любые ингаляционные системы при условии доступной информации, позволяющей определить доставленную дозу. Для таких расчетов требуются данные о производительности устройства в минуту, размере частиц и временных параметрах, требующихся для расчета ступеней «концентрация–доза» по протоколу фармакологического теста [64, 67].

Бронхопровокация метахолином наиболее распространена в оценке бронхиальной гиперреак-

тивности; стандартизированные протоколы тестирования рекомендованы международным сообществом [72]. Стимуляция гистамином применяется, но результаты теста менее воспроизводимы. В рекомендациях Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) представлены 2 альтернативных протокола: 1) с использованием 2-минутной дыхательной экспозиции из распылителя; 2) 5 глубоких вдохов (до общей емкости легких) с задержкой дыхания на 5 с. Во втором случае аэрозоль лучше распределяется и удерживается в дыхательных путях. Однако разные способы дозирования вещества могут вызывать различные ответы со стороны бронхов по окончании исследования, особенно при легком бронхоспазме. У больных с легкой и умеренной гиперреактивностью в одной серии исследований вероятность получения ложноотрицательного результата может значительно отличаться. Первый метод тестирования предпочтительнее и рекомендован ATS/ERS для клинической практики, поскольку не связан с выполнением максимальных вдохов. Как известно, глубокий вдох и задержка дыхания могут способствовать рефлекторной бронходилатации, обладать бронхопротекторным эффектом и частично нивелировать бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией метахолина, что скажется на результатах тестирования.

Реакцию дыхательных путей оценивают методом спирометрии по изменению $ОФВ_1$ после каждой дозы метахолина путем сравнения с исходным уровнем. Вводимую дозу метахолина увеличивают в 2 или 4 раза каждые 5 мин., пока $ОФВ_1$ не снизится на $\geq 20\%$ или не будет достигнута максимальная концентрация (> 16 мг/мл для здорового человека). Результаты тестов суммируются, обозначая провокационную концентрацию, вызывающую снижение $ОФВ_1$ на 20% ($ПК_{20}$). Этот показатель измеряется путем интерполяции логарифмической зависимости «доза—реакция». Дозу определяют как минимальную, если она способна вызвать бронхоконстрикцию с уменьшением $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ (пороговая доза — $ПД_{20}$) [67, 72]. В согласительных документах рекомендовано называть такую дозу кумулятивной и использовать ее для оценки реактивности бронхов. Ранее были предложены критерии интерпретации гиперреактивности дыхательных путей по результатам $ПК_{20}$ у лиц без начальной обструкции дыхательных путей, не принимавших бронходилатирующие препараты: $ПК_{20} > 16$ мг/мл характерна для здоровых людей (тест отрицательный); 4–16 мг/мл — пограничное значение в диагностике бронхиальной гиперреактивности; 1–4 мг/мл — верифицированный умеренный бронхоспазм (тест положительный); < 1 мг/мл — бронхоспазм средней и тяжелой степени [76]. Клиническая значимость $ПК_{20}$ и $ПД_{20}$ может варьироваться у каждого пациента в зависимости от симптомов. Чаще проба бывает положительной у больных с симптомами на момент тестирования.

В качестве возможных маркеров гиперреактивности дыхательных путей также предложено использовать такие переменные, как средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$). Эти параметры характеризуют ограничение воздушного потока в мелких дыхательных путях [77, 78]. Исследования показали, что $МОС_{50}$ является лучшим суррогатным маркером среди всех стандартных переменных функции легких для прогнозирования $РС_{20} < 4$ мг/мл [78], включая $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$. В настоящее время механические свойства дыхательной системы можно измерить и с помощью осциллометрии [79, 80], позволяющей комплексно оценить сопротивление дыхательных путей.

Прямое тестирование предполагает, что при гиперреактивности дыхательных путей оценивают комбинацию факторов, которые включают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, жесткость стенки дыхательных путей, взаимоотношения между дыхательными путями и паренхимой. Изменение сократительных свойств гладких мышц и увеличение их массы заставляют дыхательные пути легче сокращаться в ответ на стимул, что зачастую приводит к хроническому гипертоonusу. Однако острая обструкция дыхательных путей сопровождается не только чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры бронхов, но и, в большинстве случаев, воспалительными изменениями в стенке трахеобронхиального дерева (гиперемия, плазматический экссудат, отек или гиперсекреция). Последние сами по себе редко приводят к сильному сужению дыхательных путей, но в комбинации с констрикцией гладкой мускулатуры усиливают обструктивную реакцию бронхов.

Тесты с использованием непрямых стимулов

Безусловный интерес для исследователей представляет категория непрямых бронхиальных стимулов, которые способны опосредованно изменять реактивность дыхательных путей посредством одного или нескольких механизмов. Непрямые бронхиальные стимулы (холодный воздух, гипо- и гиперосмолярные аэрозоли, физическая нагрузка, изокапническая гипервентиляция, маннитол, аденозина монофосфат, брадикинин и другие химические агенты) позволяют конкретизировать не только влияние того или иного фактора, но и связать его с происходящими воспалительными изменениями и активностью процесса, а также позволяют улучшить терапевтический контроль.

Среди вышеперечисленных непрямых триггеров, определяющих специфичность формирования и особенности клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей, наиболее универсальны стимулы, которые в клиническом эксперименте способны модулировать реакцию из повседневной

жизни человека. Некоторые не прямые стимулы реализуют свое действие через неселективные ионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом: TRPM8 – охлаждение); TRPV1, TRPV2, TRPV4 – осмотический стимул (рис. 2). Исключительно важными экологическими показателями являются температура и влажность воздуха [13, 17], особенно для людей, работа которых связана не просто с холодом и повышенной влажностью, но и сопровождается при этом тяжелыми физическими нагрузками. Сочетание этих трех факторов может играть решающую роль в прогрессировании хронического воспаления у лиц с заболеваниями органов дыхания и служить триггером бронхоспазма.

По сравнению с фармакологическими пробами, методические приемы выявления бронхиальной гиперреактивности на холодовой триггер и различные осмотические стимулы более физиологичны и относительно безопасны. Результат не зависит от кумулятивной дозы ингалируемого препарата, распределения и задержки вещества в дыхательных путях. Данные пробы также высокоэффективны с точки зрения раннего выявления измененной реактивности дыхательных путей на естественный раздражитель. Кроме того, они менее зависят от существующих при использовании фармакологических стиму-

лов анатомо-физиологических проблем, связанных с преимущественным расположением рецепторов, на которые воздействуют триггеры [81]. Так, холинергические рецепторы, с которыми ассоциирован механизм действия метахолина, по большей части располагаются в периферических дыхательных путях. Это, безусловно, сказывается на структуре реакции у людей с хроническими болезнями органов дыхания и приводит к диспропорции и нарушениям в фармакологическом сцеплении, о чем говорилось выше.

Тестирование на не прямые стимулы может проводиться с разными триггерами. Наиболее часто используются гипервентиляция холодным сухим либо теплым сухим воздухом, дозированная физическая нагрузка и ингаляции растворов разной осмолярности. Перечисленные пробы позволяют тем или иным образом воздействовать на слизистую оболочку дыхательных путей, приводя к локальным потерям тепла и воды, изменению осмолярности и каскаду клеточно-молекулярных событий, которые исследуются и в настоящее время.

Изокапническая гипервентиляция холодным воздухом

В основе бронхопровокации с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) лежит эпизод бронхиальной обструкции при контакте

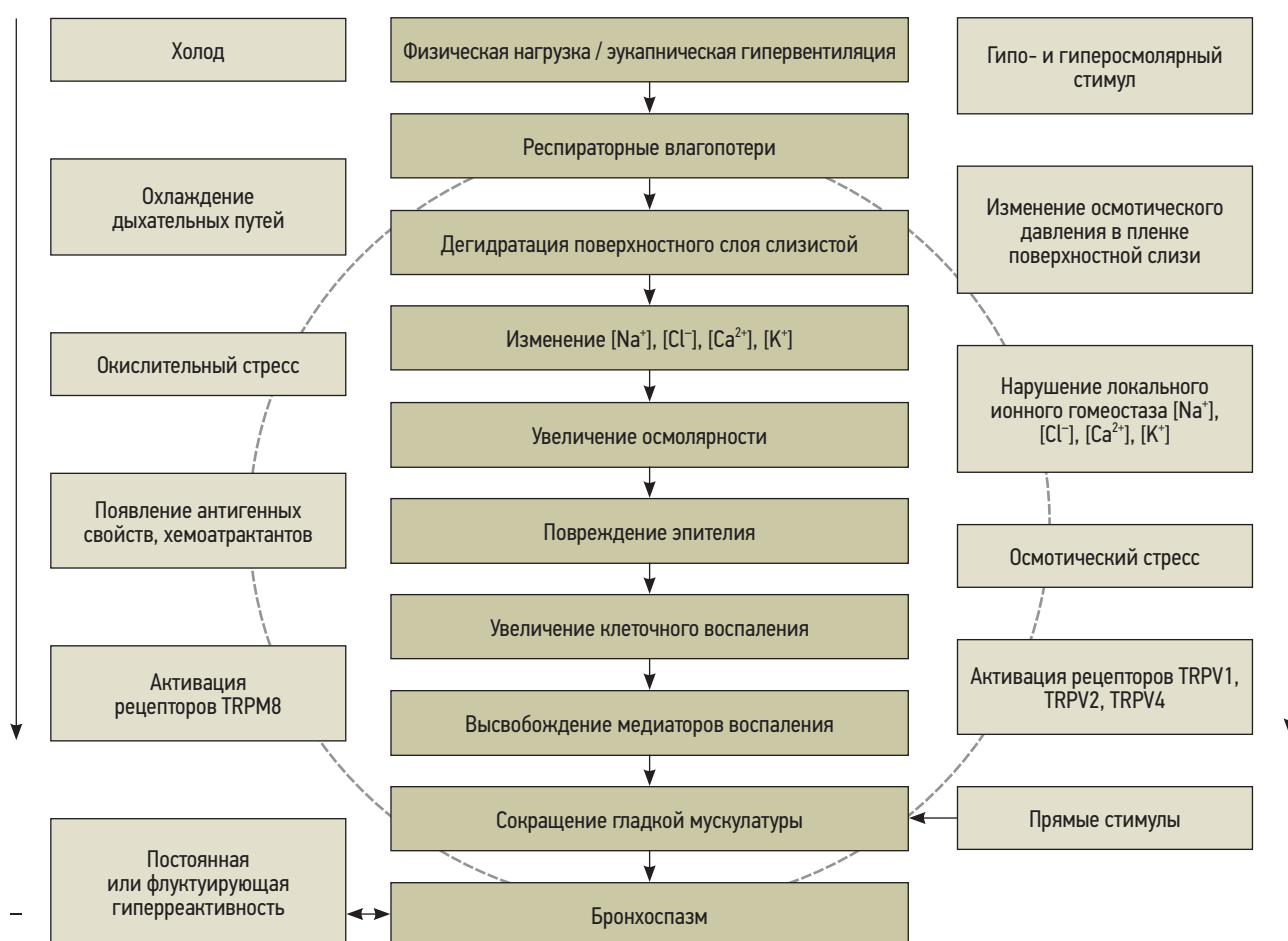


Рис. 2. Механизмы действия не прямых стимулов

с холодным воздухом. Он характеризуется ограничением скорости воздушного потока вследствие рефлекторного сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей под влиянием раздражения холодовых рецепторов.

Проба ИГХВ проводится в условии низкого содержания паров воды, которое достигается низкой температурой вентилируемого воздуха. Для усиления охлаждающего и высушивающего эффекта поступающего воздуха дыхание во время проведения пробы осуществляется путем гипервентиляции в течение 3 мин. воздушной смесью, охлажденной до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и содержащей 5% CO_2 . Предлагаемые временные и температурные режимы достаточны для получения адекватного ответа на холодовую бронхопровокацию. Охлажденная воздушная смесь, обогащенная CO_2 , подается из генератора холодного воздуха. Давление CO_2 воздушной смеси поддерживается на изокапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипоксии. Уровень вентилиции при проведении пробы соответствует 60% должной максимальной вентилиции легких (МВЛ), рассчитываемой по формуле:

$$\text{МВЛ} = \text{ОФВ}_1 \times 35.$$

Частота и глубина дыхания подбираются индивидуально в каждом случае [13]. Основным критерием оценки служит падение ОФВ_1 после провокации более чем на 10% от исходного уровня. За диапазон нормы принято изменение показателя, находящиеся в пределах $M \pm 1,64\sigma$ (где M – среднее значение показателя, полученное после пробы, σ – его среднее квадратичное отклонение) у здоровых людей, без семейного анамнеза БА, атопии и недавних респираторных инфекций. Как правило, проводят измерение ОФВ_1 через 1, 5 и 30 мин. после прекращения ингаляции холодного воздуха. Возможны и более длительные измерения, если ожидается отсроченная реакция. В каждой точке измерений выполняются минимум 2 воспроизводимых маневра. В ряде случаев наблюдается отсроченная реакция на холодовую нагрузку (до 24 ч), которая может проявиться на следующий день падением объемных скоростей форсированного выдоха при спирометрии, а также клиническими симптомами бронхоспазма (дыхательный дискомфорт, кашель и т. д.). Выраженность изменения ОФВ_1 в ответ на пробу ИГХВ может свидетельствовать о тяжести реакции и классифициро-

ваться как легкая, среднетяжелая и тяжелая (табл. 2). В основу классификации положены значения показателя до применения медикаментозной терапии ингаляционными ГКС.

Маннитол, гипо- и гипертонические растворы

В основе бронхоспастической реакции на осмотические триггеры лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе за счет происходящих изменений осмотического давления в пленке поверхностной слизи, нарушений локального ионного гомеостаза, высвобождения эндогенных медиаторов, которые приводят к сокращению гладкой мускулатуры [17].

Методики выявления гиперреактивности дыхательных путей на основе оценки реакции к различным осмотическим стимулам (дистиллированная вода, раствор NaCl) являются быстрыми, более простыми, менее затратными, имеют большую относительную безопасность по сравнению с тестированием маннитолом. Положительными моментами применения маннитола являются его природное происхождение, возможность использоваться в качестве наполнителя, стабильность при высокой атмосферной влажности, минимальное всасывание в желудочно-кишечном тракте. Отрицательные моменты его использования и внедрения в широкую практику заключаются в использовании капсульного ингалятора, необходимости расчета кумулятивной дозы, построения зависимости доза-реакция. Следует отметить проблемы с равномерностью распределения и осаждения препарата в дыхательных путях, со способностью испытуемого выполнить правильно максимально глубокий вдох и задержать дыхание при ингаляции препарата. Еще одним неприятным моментом служит появление кашлевого рефлекса у испытуемого вследствие вдыхания пудры маннитола, что может также изменить реакцию со стороны дыхательных путей и нивелировать симптомы бронхоспазма. Кроме того, исследования с маннитолом, как и с прямыми стимулами, более трудоемки и длительны по времени. Получение реакции со стороны дыхательных путей после ингаляции маннитола свидетельствует о воспалении дыхательных путей и наличии высоких концентраций медиаторов для инициации бронхоспазма. Кумулятивная доза высека (635 мг) и предполагает последовательное ингалирование препарата от 0 до 160 мг (0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 мг). Критерием оценки служит

Таблица 2. Классификация степени тяжести холодовой гиперреактивности дыхательных путей по реакции на пробу ИГХВ

$\Delta\text{ОФВ}_1$, % долж.	1 мин.	5 мин.	30 мин.
Норма	< 10	< 10	< 10
Легкая	10–19	15–24	10–19
Среднетяжелая	20–29	25–39	20–30
Тяжелая	> 30	> 40	> 30

Примечание: $\Delta\text{ОФВ}_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИГХВ – изокапническая гипервентиляция холодным воздухом.

падение $ОФВ_1$ на 15% от исходного или нарастающее падение $ОФВ_1$ на 10% между дозами. Критерии тяжести бронхоспазма после вдыхания маннитола опираются на используемые дозы для получения реакции $\Delta ОФВ_1$: 635 мг – норма; до 155 мг – умеренный бронхоспазм; менее 155 мг – средней степени тяжести; менее 35 мг тяжелой степени бронхоспазм [73,82]. Чувствительность теста при бронхопровокационной пробе с маннитолом для верификации БА колеблется в пределах 40–59%, специфичность – 78–100%.

Реакция дыхательных путей на гипоосмотический стимул ассоциируется с действием такого природного фактора как высокая влажность окружающей среды (например, затяжной дождь, туман, наводнение, сырое помещение и т. д.). На поверхности слизистой дыхательных путей уменьшается осмолярность вследствие изменения осмотического градиента, вода диффундирует внутрь клетки, увеличивая ее объем. Последующие эффекты осмотического воздействия реализуются посредством сигнального пути с участием митоген-активируемых протеинкиназ, активации целого каскада адаптационных клеточных реакций при участии известного фактора транскрипции NFAT5, вызывающего изменение активности различных осмопротективных генов с целью восстановления водно-солевого баланса. Патологический процесс в дыхательных путях приводит к деформации цитоплазматической мембраны, клеточных структур, запускается реакция осмотического и механического стрессов с продукцией и выбросом ответственных за воспаление медиаторов, приводящих к сокращению гладкомышечных клеток и бронхоспазму (рис. 2).

Основным методом диагностики гипоосмолярной реакции бронхов служит проба с ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ). Для генерации аэрозоля могут быть использованы ингаляционные ультразвуковые устройства тех производителей, которые позволяют доставить требуемую дозу распыляемого раствора в дыхательные пути и рассчитать ее. Для таких расчетов необходима техническая информация: о производительности устройства в минуту (мощности, производительности с потоком $\geq 1,2$ мл мин⁻¹), размере ингалируемых частиц (в диапазоне $0,5 \div 10$ мкм, со средним диаметром частиц распыляемого аэрозоля < 3 мкм, $> 80\%$); о возможности стабилизации температуры ($\approx 37,3$ °C / 310 ± 4 К); об объеме рабочей емкости сосуда для раствора, способного удерживать ≥ 100 мл. Для исследований предлагаются разные протоколы тестирования, в т. ч. с построением кривой «доза–реакция», по времени проведения ингаляции аэрозоля до получения падения $ОФВ_1$ на $\geq 10\%$ _{долж.}. Однако, следует помнить при использовании данного протокола, что увеличение дозы по времени может провоцировать фатальный бронхоспазм. Наиболее простой протокол исследования включает две последовательные ингаляции длительностью 3 мин. каждая при равно-

мерном произвольном спокойном дыхании. Такой временной промежуток является достаточным для получения бронхоспастической реакции у высокочувствительных лиц. Для 1-й ингаляции используют изотонический (0,9%-ный) раствор NaCl, для 2-й – аэрозоль дистиллированной воды, стандартизованные по объему, температуре и уровню pH. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измеряется путем взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Измерение $ОФВ_1$ проводят перед началом провокации, после ингаляции 0,9%-ного раствора NaCl, на 1 и 5-й минутах после ингаляции дистиллированной воды и контролем на 30-й мин., если по окончании теста не вводится β_2 -агонист короткого действия. Основным критерием оценки служит падение $ОФВ_1$ после провокации на $\geq 10\%$ долж. от исходного уровня (табл. 3).

Реакция дыхательных путей на гиперосмотический стимул ассоциируется с уменьшением влажности вдыхаемого воздуха, происходящим в естественных условиях окружающей среды, например, в зимний период времени, при интенсивной физической нагрузке и гипервентиляции, с текущим патологическим процессом в респираторном тракте, курении, что приводит к дегидратации слизистого слоя дыхательных путей, повышению осмолярности на поверхности клеток респираторного тракта, к сморщиванию мембраны, нарушению структуры цитоскелета и изменению конформации мембранных белков. Изменение осмолярности затрагивает экспрессию сотен генов, находящихся под контролем основного транскрипционного фактора NFAT5, повышается экспрессия аквапоринов, белков, отвечающих за перенос ионов, белков-шаперонов (белки теплового шока и др.). Возникающий осмотический стресс активирует осмочувствительные рецепторы, экспрессированные в респираторном тракте (рис. 2).

Одним из способов верификации гиперосмотической реакции бронхов служит проба с ингаляцией аэрозоля гипертонического раствора NaCl (ИГР). Для определения реакции дыхательных путей в качестве ингаляционных раздражителей использовались солевые растворы разных концентраций (2,7; 3,6%), в настоящее время к применению в клинической

Таблица 3. Критерии оценки степени тяжести бронхоспазма после ингаляции ИДВ*

$\Delta ОФВ_1$, %	1 мин.	5 мин.
Норма	< 10	< 10
Легкий	10	10–15
Среднетяжелый	11–16	15–24
Тяжелый	> 16	≥ 25

Примечание: * – в основу классификации положены значения показателя до применения терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (короткий протокол исследования); $\Delta ОФВ_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИДВ – ингаляция дистиллированной воды.

практике рекомендован 4,5%-ный раствор. Для тестирования также предлагаются разные протоколы, в т. ч. с построением кривой «доза—реакция». Наиболее ранний протокол исследования рекомендовал начинать с 60-секундной экспозиции и продолжать тест до тех пор, пока не будет получено снижение ОФВ₁ на 15% (ПД₁₅) или ингалировано 30 мл раствора. Однако многие из пациентов чрезвычайно чувствительны к такому времени и такой дозе, в связи с чем время воздействия было сокращено до 30 с, а максимальная доза — до 15,5 мл. Поскольку доза аэрозоля, подаваемая ультразвуковым распылителем, постоянна, не зависит от расхода воздуха, а напрямую связана с объемом выдыхаемого воздуха, для построения зависимости «доза—реакция» был предложен протокол с началом ингаляции 30 с, 1, 2, 4 и 8 мин. с постоянным контролем ОФВ₁, который измеряется дважды через 60 с после каждого воздействия. По данному протоколу степень выраженности гиперреактивности дыхательных путей классифицируют как легкую (ПД₁₅ > 6 мл), умеренную (ПД₁₅ 2,1–6,0 мл) и тяжелую (ПД₁₅ < 2,0 мл) [83]. Однако следует помнить, что солевой раствор обладает раздражающим действием на дыхательные пути. Длительная ингаляция может провоцировать кашель, который в свою очередь может повлиять на результаты спирометрического теста, а также изменить реакцию со стороны дыхательных путей.

Наиболее простой протокол исследования включает 2 последовательные ингаляции. При 1-й ингаляции используют изотонический (0,9%-ный) раствор NaCl, при 2-й — 4,5%-ный, оба стандартизованные по объему, температуре и уровню pH ингалируемых растворов. Каждая ингаляция длится 3 мин. при равномерном произвольном спокойном дыхании [17]. Такая концентрация раствора и время ингаляции позволяют получить адекватный ответ со стороны дыхательных путей и выявить бронхоспастическую реакцию у людей, высокочувствительных к гиперосмотическому стимулу. Общая доставляемая доза аэрозоля измеряется путем взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Измерение ОФВ₁ проводят перед началом пробы, после ингаляции 0,9%-ного раствора NaCl, на 1 и 5-й минутах после ингаляции 4,5%-ного раствора. Основным критерием оценки служит падение ОФВ₁ после провокации на ≥ 10% от исходного уровня (табл. 4).

Короткие протоколы исследования с гипо- и гиперосмолярными растворами удобно применять не только в клинической практике для верификации диагноза, динамического наблюдения за больным и при подборе терапии. Они могут широко использоваться при обследовании различных профессиональных групп населения, чья работа связана с разными неблагоприятными условиями труда. Бронхопровокационные тесты на осмотические стимулы также хорошо зарекомендовали себя при обследовании детей с целью постановки диагноза БА.

Таблица 4. Критерии оценки степени тяжести бронхоспазма после ИГР NaCl*

Степень тяжести	ΔОФВ ₁ , %
Норма	< 10
Легкий	≥ 10
Средней тяжести	≥ 11, но < 16
Тяжелый	≥ 16

Примечание: * — в основу классификации положены значения показателя до применения медикаментозной терапии ингаляционными глюкокортикоидными (короткий протокол исследования); ΔОФВ₁ — изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИГР NaCl — ингаляция гипертонического раствора хлорида натрия.

Тест с дозированной физической нагрузкой, закупорочная произвольная гипервентиляция сухим воздухом

Для создания условий физиологического гиперосмолярного состояния дыхательных путей выполняется дозированная физическая нагрузка (ДФН), задаваемая при помощи велоэргометра или тредмилла. Распространенность постнагрузочного бронхоспазма в общей популяции людей достигает 10%, среди больных БА регистрируется значительно чаще, порядка 20% [84] и, по мнению некоторых исследователей, превышает 70% (в зависимости от применяемых критериев его определения). Следует отметить, что данный феномен встречается у 35–40% людей, имеющих те или иные проявления аллергии, но не болеющих БА. Изолировано постнагрузочный бронхоспазм как проявление неспецифической бронхиальной гиперреактивности встречается редко, большей частью — на фоне других фенотипических вариантов течения БА. Как правило, постнагрузочный бронхоспазм развивается в ближайшие минуты после прекращения физической нагрузки, реже — в процессе ее выполнения. Некоторые виды физической активности (например, бег) провоцируют бронхоспазм чаще. Это необходимо учитывать при лабораторном проведении бронхопровокационных проб с дозированной физической нагрузкой и в диагностике БА. Восприимчивость к ДФН заметно варьирует среди субъектов. Тяжесть бронхоспазма существенно зависит от уровня вентиляции, достигаемого при нагрузке, физической подготовленности самого испытуемого, условий окружающей среды при выполнении теста (влажности и температуры вдыхаемого воздуха).

В основе постнагрузочного бронхоспазма лежат респираторные влагопотери, связанные с субмаксимальной вентиляцией воздуха, которые приводят к дегидратации поверхностного слоя слизистой. Дополнительным фактором бронхоконстрикции служат респираторные теплотери, обусловленные охлаждением респираторного тракта вследствие глубокой пенетрации в дыхательные пути не полностью кондиционированного атмосферного воздуха. Высушивание и охлаждение бронхиальной стенки запускает каскад стрессовых патологических реак-

ций с повреждением эпителия. Каскад ассоциирован с гетерогенным воспалением и реализующим свое действие через активность рецепторов – неселективных ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом семейства TRP (рис. 2).

Современные протоколы исследования постнагрузочного бронхоспазма допускают выполнение физической нагрузки как на беговой дорожке, так и на велоэргометре. Предпочтительнее использовать беговую дорожку, поскольку увеличение вентиляции во время работы происходит в более физиологичных условиях. Однако велоэргометр эффективнее в плане достижения целевого уровня вентиляции или частоты сердечных сокращений, хотя реакции со стороны дыхательных путей сопоставимы при условии соблюдения мощности нагрузки. При любом протоколе исследования частота сердечных сокращений и сатурация крови кислородом должны непрерывно отслеживаться во время тестирования и после него. Уровень нагрузки подбирают индивидуально для каждого тестируемого с учетом антропометрических данных. Тест следует выполнять в комфортных условиях с соблюдением температурного (18–25 °С) и влажностного (40–45%) режимов. Носовое дыхание ослабляет бронхоконстрикторный эффект гипервентиляции при физической нагрузке, поэтому во время тестирования необходимо использовать носовой зажим.

Распределение нагрузки при тестировании преследует следующие цели: быстрое увеличение вентиляции в течение первых 2–3 мин. до достижения субмаксимальных значений (60% от максимальной минутной вентиляции легких, или $\text{ОФВ}_1 \times 40$) и субмаксимального значения ЧСС (85% от максимальной ЧСС = 220 – возраст в годах); поддержание субмаксимальной минутной вентиляции легких и ЧСС в течение ≥ 4 мин. (предпочтительнее 6 мин.); последовательная оценка ОФВ_1 на 1-, 5-, 10-й и до 30-й мин. после ДФН. Частота измерений может быть выше, если ожидается выраженная реакция. В каждой точке измерений выполняются минимум 2 воспроизводимых маневра.

Критерием постнагрузочного бронхоспазма служит падение ОФВ_1 после провокации более чем на 10% от исходного уровня (табл. 5). Данный критерий был предложен на основе оценки диапазона измененных значений при постнагрузочном бронхо-

спазме до широкого использования ингаляционных глюкокортикостероидов. В настоящее время падение $\text{ОФВ}_1 > 30\%$ у больного БА, принимающего ингаляционные глюкокортикостероиды, следует относить к тяжелой степени постнагрузочного бронхоспазма.

Ограничением в получении со стороны бронхов адекватной реакции служит степень физической подготовленности и масса тела тестируемого, которые значительно влияют на уровень переносимой нагрузки и скорость, необходимые для достижения желаемой вентиляции или частоты сердечных сокращений. В клинической лаборатории нельзя гарантировать, что все испытуемые, проходящие обследование для оценки постнагрузочного бронхоспазма, ранее занимались спортом до выполнения теста на велоэргометре или беговой дорожке и могут поддерживать с достаточной интенсивностью уровень вентиляции так долго, чтобы спровоцировать ответ со стороны дыхательных путей. Поэтому есть вероятность получения у ряда нетренированных больных отрицательных результатов тестирования, несмотря на клинические симптомы респираторных реакций после тяжелой физической нагрузки в повседневной жизни. Следует также отметить, что такие протоколы тестирования не подходят для высокопрофессиональных лиц. Для элитных спортсменов предпочтительнее спорт-специфические нагрузки, подобные тем, что возникают во время тренировок и вызывают проявление симптомов.

Поскольку при проведении проб возникали проблемы безопасности, был разработан альтернативный тест для выявления постнагрузочного бронхоспазма. Поскольку основным фактором, определяющим тяжесть бронхоспазма, является не сама физическая нагрузка, а скорость и уровень вентиляции, достигаемые и поддерживаемые во время ДФН, эквивалентом может служить эукапническая произвольная гипервентиляция сухим воздухом. В исследовании используется медицинский сухой воздух из резервуара с примесью 4,9–5,0% CO_2 , что позволяет испытуемому дышать при высоком уровне вентиляции без неблагоприятных последствий гипокании. Произвольная гипервентиляция осуществляется в течение 6 мин. с целью достижения целевого уровня 85% максимальной минутной вентиляции с минимальным порогом 60%. Как и при ДФН, объемная скорость вентиляции и содержание воды во вдыхаемом воздухе являются важными факторами, определяющими тяжесть бронхоспазма. Уровень CO_2 поддерживается стабильным благодаря использованию специально приготовленной смеси в следующей пропорции: ~ 5% CO_2 : 21% O_2 : 74% N_2 . При правильной стандартизации тест имеет высокую степень повторяемости и может использоваться для верификации гиперреактивности дыхательных путей, связанной с физической нагрузкой, у спортсменов всех возрастов с клиническими симптомами бронхоспазма. Оценка ОФВ_1 проводится на 1-, 5-, 10-, 15- и 20-й мин. после прекращения гипервен-

Таблица 5. Критерии оценки степени тяжести постнагрузочного бронхоспазма

Степень тяжести бронхоспазма	$\Delta\text{ОФВ}_{1,1}$ % _{доп.}
Норма	< 10
Легкий	≥ 10 , но < 25
Средней тяжести	≥ 25 , но < 50
Тяжелый	≥ 50

Примечание: $\Delta\text{ОФВ}_{1,1}$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с.

тиляции, критерием служит падение $ОФВ_1$ на 15% и более от исходного значения.

Тест с аденозином

Другим непрямой тестом для определения гиперреактивности дыхательных путей является построение зависимости «доза—реакция» в ответ на вдыхание аденозина. Реакция на провокацию аденозином коррелирует с реакцией на стимуляцию физической нагрузкой и связана с маркерами воспаления дыхательных путей, включая выдыхаемую фракцию NO . Механизм аденозин-индуцированного бронхоспазма может заключаться в праймировании тучных клеток, инфильтрацией ими дыхательных путей. Бронхопровокацию обычно проводят с ингаляционным раствором аденозинмонофосфата, который лучше растворим в стерильном 0,9% физиологическом растворе, чем аденозин и быстро метаболизируется в аденозин в легких. По существующим протоколам предлагается либо 2-минутная ингаляция раствора, либо протокол дозирования с пятью глубокими вдохами с удвоением концентрации аденозинмонофосфата в диапазоне от 3,125 до 400 мг/мл. Исследование прекращается при падении $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$, с указанием $ПК_{20}$. Как и в случае с прямыми бронхопровокационными тестами, на стандартизацию и интерпретацию будет оказывать влияние бронхолитический эффект глубоких вдохов, у также способность современных небулайзеров доставлять более высокие дозы лекарственного средства в нижние дыхательные пути, поэтому следует учитывать дозу для стандартизации процедуры [73].

Проведение любых бронхопровокационных проб может быть ограничено по ряду объективных причин: выраженных нарушений вентиляционной функции легких по обструктивному типу с уменьшением показателей $ОФВ_1 < 70\%_{\text{долж}}$; наличия выраженной аллергической реакции, в т. ч. на используемый для провокации препарат; холодовой аллергии; преклонного возраста; сопутствующей патологии. Кроме того, у пациентов с нарушенной вентиляционной функцией легких по обструктивному типу любые бронхопровокационные пробы имеют невысокую специфичность. Дело в том, что исходная бронхиальная обструкция может нивелировать реакцию на стимул. Следовательно, можно получить заведомо ложноотрицательный результат. В этом случае необходимо назначить пробную терапию до восстановления бронхиальной проходимости к лучшим значениям для пациента и исследовать реакцию в разные временные визиты.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Available from: www.ginasthma.org.
2. Chapman D.G., Irvin C.G. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma: The past, present and yet to come. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(4): 706–719. DOI: 10.1111/cea.12506.

3. Cockcroft D.W. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24(1): 19–26. DOI: 10.1385/CRIAI:24:1:19.
4. Parker J., Tzeng A., Wayne S. et al. Validation of the clinical utility of sGaw as a response variable in methacholine challenge testing. *Respirology* 2023; 28(5): 437–444. DOI: 10.1111/resp.14431.
5. Woo H., Samra M.S., Lim D.H., Kim J.H. Current asthma prevalence using methacholine challenge test in Korean children from 2010 to 2014. *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36(19): e130. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e130.
6. Baptist A.P., Busse P.J. Asthma over the age of 65: All's well that ends well. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(3): 764–773. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.
7. Wicher S.A., Roos B.B., Teske J.J. et al. Aging increases senescence, calcium signaling, and extracellular matrix deposition in human airway smooth muscle. *PLoS One* 2021; 16(7): e0254710. DOI: 10.1371/journal.pone.0254710.
8. Kim K.M., Kim S.S., Kwon J.W. et al. Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32(1): 68–73. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3407.
9. Burgess J.A., Matheson M.C., Diao F. et al. Bronchial hyperresponsiveness and obesity in middle age: insights from an Australian cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(3): 1602181. DOI: 10.1183/13993003.02181-2016.
10. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Foschino-Barbaro M.P. et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004; 59: 1016–1019. DOI: 10.1136/thx.2003.020768.
11. Lazrak A., Song W., Zhou T. et al. Hyaluronan and halogen-induced airway hyperresponsiveness and lung injury. *Ann. NY Acad. Sci.* 2020; 1479(1): 29–43. DOI: 10.1111/nyas.14415.
12. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006.
13. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
14. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S. et al. Cold-related respiratory symptoms in the general population. *Clin. Respir. J.* 2010; 4(3): 176–185. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x.
15. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46(6): 397–401. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090822.
16. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S. et al. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ. Res.* 2020; 191: 110108. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110108.
17. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.

18. Petäys T., Von Hertzen L., Metso T. et al. Smoking and atopy as determinants of sputum eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness in adults with normal lung function. *Respir. Med.* 2003; 97(8): 947–954. DOI: 10.1016/s0954-6111(03)00122-7.
19. Lee J.W., Jaffar Z., Pinkerton K.E. et al. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke. *Inhal. Toxicol.* 2015; 27(13): 724–730. DOI: 10.3109/08958378.2015.
20. Hallit S. and Salameh P. Exposure to toxics during pregnancy and childhood and asthma in children: A pilot study. *J Epidemiol Glob Health.* 2017; 7(3): 147–154. DOI: 10.1016/j.jegh.2017.04.004.
21. Sugier P.-E., Sarnowski C., Granell R. et al. Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood/ *Clinical Trial Clin Exp Allergy.* 2019; 49(10): 1342–1351. DOI:10.1111/cea.13476.
22. Menzel M., Ramu S., Calvén J. et al. Oxidative stress attenuates TLR3 responsiveness and impairs antiviral mechanisms in bronchial epithelial cells from COPD and asthma patients. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2765. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02765.
23. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
24. Holtzman M.J., Tyner J.W., Kim E.Y. et al. Acute and chronic airway responses to viral infection. Implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 132–140. DOI: 10.1513/pats.200502-015AW.
25. Kalotas J.O., Wang C.J., Noble P.B., Wang K.C.W. Intrauterine growth restriction promotes postnatal airway hyperresponsiveness independent of allergic disease. *Front. Med (Lausanne).* 2021; 8: 674324. DOI: 10.3389/fmed.2021.674324.
26. Palmer L.J., Rye P.J., Gibson N.A. et al. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 37–42. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2005013.
27. Postma D.S., Boezen H.M. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004; 126 (2 Suppl): 96S–104S; discussion 159S–161S. DOI:10.1378/chest.126.2_suppl_1.96S.
28. Ferrari M., Bugiani M., DeMarco R. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy: evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. *Allergy* 1998; 53: 673–681. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03953.x.
29. Suh D.I., Koh Y.Y. Relationship between atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2013; 5(4): 181–188. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.4.181.
30. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L. et al. Shared and distinct genetic risk factors for childhood onset and adult onset asthma: Genome- and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(6): 509–522. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4.
31. O’Byrne P.M., Inman M.D. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003; 123: 411S–416S. DOI: 10.1378/chest.123.3_suppl.411s.
32. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания. *Пульмонология* 2005; 4: 53–60.
33. Meyers D.A., Postma D.S., Stine O.C. et al. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(6): 1169–1175. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.070.
34. Postma D.S., Kerkhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Common genes, common environments? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(12): 1588–1594. DOI: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
35. John C., Guyatt A.L., Shrine N. et al. Genetic associations and architecture of asthma-COPD overlap. *Chest.* 2022; 161(5): 1155–1166. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.674.
36. Hardin M., Cho M., McDonald M.-L. et al. The clinical and genetic features of the COPD asthma overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(2): 341–350. DOI: 10.1183/09031936.00216013.
37. Sharma V., Michel S., Gaertner V. et al. A role of FCER1A and FCER2 polymorphisms in IgE regulation. *Allergy* 2014; 69(2): 231–236. DOI: 10.1111/all.12336.
38. Saferali A., Hersh C.P. Genetic determinants in airways obstructive diseases: The case of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2022; 42(3): 559–573. DOI: 10.1016/j.iac.2022.03.003.
39. Zheng Z., Li J., Liu Y. et al. Polymorphisms in the FCER2 gene have associations with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15(2): 589–599. DOI: 10.21037/jtd-22-820.
40. Yick C.Y., Ferreira D.S., Annoni R. et al. Extracellular matrix in airway smooth muscle is associated with dynamics of airway function in asthma. *Allergy* 2012; 67(4): 552–559. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02773.x.
41. Yick C.Y., Zwinderman A.H., Kunst P.W. et al. Glucocorticoid-induced changes in gene expression of airway smooth muscle in patients with asthma Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(10): 1076–1084. DOI: 10.1164/rccm.201210-1886OC.
42. Banerjee P., Balraj P., Ambhore N.S. et al. Network and co-expression analysis of airway smooth muscle cell transcriptome delineates potential gene signatures in asthma. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 14386. DOI: 10.1038/s41598-021-93845-x.
43. Yick C.Y., Zwinderman A.H., Kunst P.W. et al. Gene expression profiling of laser microdissected airway smooth muscle tissue in asthma and atopy. *Allergy* 2014; 69(9): 1233–1240. DOI: 10.1111/all.12452.

44. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P. et al. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology* 2015; 20(8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.
45. Marcon A., Locatelli F., Keidel D. et al. Airway responsiveness to methacholine and incidence of COPD: an international prospective cohort study. *Thorax* 2018; 73(9): 825–832. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211289.
46. Snelgrove R.J., Patel D.F., Patel T., Lloyd C.M. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin. Exp. Allergy* 2018; 48: 1275–1285. DOI: 10.1111/cea.13191.
47. Gibson P.G., Foster P.S. Neutrophilic asthma: welcome back! *Eur. Respir. J.* 2019; 54(5): 1901846. DOI: 10.1183/13993003.01846-2019.
48. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины* 2023; 22(1): 143–152. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152.
49. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5): 1028–1036. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
50. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2): 143–149. DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.006.
51. Wallace H. Airway pathogenesis is linked to TRP channels. In: Emir T.L.R., editor. *Neurobiology of TRP channels*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017. Chapter 13. DOI: 10.4324/9781315152837-13.
52. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. et al. Thermosensory transient receptor potential ion channels and asthma. *Biomedicines* 2021; 9(7): 816. DOI: 10.3390/biomedicines9070816.
53. Almikhlafl M.A., Haghayeghi K., Gardner A. Endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptor subtypes potentiate epidermal growth factor (EGF)-mediated proliferation in human asthmatic bronchial airway smooth muscle. *Cureus*. 2022; 14(8): e28333. DOI: 10.7759/cureus.28333.
54. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M. et al. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergol. Int.* 2022; 71(2): 193–199. DOI: 10.1016/j.alit.2021.09.003.
55. Paré P.D. Airway hyperresponsiveness in asthma geometry is not everything. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 913–914. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.
56. van den Bosch W.B., James A.L., Tiddens H.A.W.M. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(159): 200186. DOI: 10.1183/16000617.0186-2020.
57. An S.S., Mitzner W., Tang W.Y. et al. An inflammation-independent contraction mechanophenotype of airway smooth muscle in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 294–297. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1315.
58. An S.S., Fabry B., Trepas X. et al. Do biophysical properties of the airway smooth muscle in culture predict airway hyperresponsiveness? *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35: 55–64. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0453OC.
59. An S.S., Kim J., Ahn K. et al. Cell stiffness, contractile stress and the role of extracellular matrix. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 382: 697–703. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.118.
60. Xiong D.J.P., Martin J.G., Lauzon A.-M. Airway smooth muscle function in asthma *Front. Physiol.* 2022; 13: 993406. DOI: 10.3389/fphys.2022.993406.
61. Sakai H., Suto W., Kai Y., Chiba Y. Mechanisms underlying the pathogenesis of hyper-contractility of bronchial smooth muscle in allergic asthma. *J. Smooth Muscle Res.* 2017; 53(0): 37–47. DOI: 10.1540/jsmr.53.37.
62. Parameswaran K., Janssen L.J., O’Byrne P.M. Airway hyperresponsiveness and calcium handling by smooth muscle. A “Deeper Look”. *Chest* 2002; 121: 621–624. DOI: 10.1378/chest.121.2.621.
63. Gil F.R., Zitouni N.B., Azoulay E. et al. Smooth muscle myosin isoform expression and LC20 phosphorylation in innate rat airway hyperresponsiveness. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 291: L932–L940. DOI: 10.1152/ajplung.00339.2004.
64. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup. Med. (Lond.)* 2016; 66: 95–105. DOI: 10.1093/occmed/kqv158.
65. Grainge C.L., Lau L.C.K., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2006–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.
66. Baroffio M., Barisione G., Crimi E., Brusasco V. Noninflammatory mechanisms of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: an overview. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3(4): 163–174. DOI: 10.1177/1753465809343595.
67. Borak J., Lefkowitz R.Y., Linde B. Bronchial hyperresponsiveness: a technical update. *Occup. Med.* 2018; 68(8): 519–522. DOI: 10.1093/occmed/kqy122.
68. Calzetta L., Chetta A., Aiello M. et al. The impact of corticosteroids on human airway smooth muscle contractility and airway hyperresponsiveness: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23): 15285. DOI: 10.3390/ijms232315285.
69. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33(8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.
70. Dubsy S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122(3): 503–510. DOI: 10.1152/japplphysiol.00476.2016.
71. Peled M., Ovadya D., Cohn J. et al. Baseline spirometry parameters as predictors of airway hyperreactivity

in adults with suspected asthma. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21(1): 153. DOI: 10.1186/s12890-021-01506-6.

72. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.

73. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.

74. Cockcroft D.W. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138 (2, Suppl.): 18S–24S. DOI: 10.1378/chest.10-0088.

75. Cockcroft D.W., Davis B.E., Todd D.C., Smycniuk A.J. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest.* 2005; 127: 839–844. DOI: 10.1378/chest.127.3.839.

76. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1): 309–329. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.

77. Burgel P.R. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20(119): 023. DOI: 10.1183/09059180.00010410.

78. Kono Y., Soeda S., Okada Y. et al. A surrogate marker of airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Allergol. Int.* 2014; 63(3): 487–488. DOI: 10.2332/allergolint.13-LE-0656.

79. Ram J., Pineda-Cely J., Calhoun W.J. Forced oscillometry: A new tool for assessing airway function—is it ready for prime time? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 2861–2862. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.037.

80. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.

81. Kotaru C., Coreno A., Skowronski M. et al. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 1028–1036. DOI: 10.1152/jappphysiol.01186.2003.

82. Anderson S.D., Charlton B., Weiler J.M. et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir. Res.* 2009; 10(1): 4. DOI: 10.1186/1465-9921-10-4.

83. Anderson S.D. “Indirect” challenges from science to clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2016; 3: 31096. DOI: 10.3402/ecrj.v3.31096.

84. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(9): 1016–1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437ST.

Информация об авторах

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН; руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)