

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ  
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман,  
В.П. Колосов

# **ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Владивосток  
Дальнаука  
2011

УДК 612.298

ББК 54.02

*Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П.*

**Гиперреактивность дыхательных путей.** Владивосток: Дальнаука, 2011.  
204 с. ISBN 978-5-8044-1220-4

Монография посвящена важной проблеме пульмонологии – роли измененной реактивности дыхательных путей в формировании, прогрессировании бронхообструктивного синдрома, кардиореспираторных нарушений, а также разработке некоторых подходов к коррекции данного синдрома при болезнях органов дыхания. На современном уровне изложены данные о распространенности, факторах риска, вскрыты некоторые механизмы патогенеза гиперреактивности бронхов.

Для пульмонологов, врачей функциональной диагностики, клинических физиологов, научных работников, студентов медицинских вузов.

Ил. 42, табл. 23, библи. 462.

*Рецензент:* М.Т. Луценко, академик РАМН, д-р мед. наук, профессор.

*Научный редактор:* С.В. Нарышкина, д-р мед. наук, профессор.

Утверждено к печати Ученым советом Учреждения Российской академии медицинских наук Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН (решение № 5 от 09.06.2011 г.)

ISBN 978-5-8044-1220-4

© Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П., 2011

© Дальнаука, 2011

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений.....	4
Введение .....	5
Глава 1. Общие представления о формировании гиперреактивности дыхательных путей при хронических болезнях органов дыхания .....	7
Глава 2. Методические приемы исследования измененной реактивности дыхательных путей и критерии ее оценки .....	39
2.1. Исследование холодовой реактивности дыхательных путей .....	41
2.2. Исследование осмотической реактивности дыхательных путей .....	45
Глава 3. Роль физических факторов внешней среды в формировании гиперреактивности дыхательных путей .....	49
3.1. Влияние холода на дыхательную систему человека .....	49
3.1.1. Термоэнергетический гомеостаз легких .....	49
3.1.2. Холодовая реактивность дыхательных путей .....	61
3.2. Осмотическая реактивность дыхательных путей .....	85
Глава 4. Эндогенные механизмы регуляции реактивности дыхательных путей.....	94
4.1. Иммунологические механизмы реактивности дыхательных путей.....	94
4.2. Нейрогенная регуляция реактивности дыхательных путей.....	99
4.2.1. Изменения рецепции и формирование бронхоторных нарушений .....	100
4.2.2. Изменения вегетативной регуляции бронхиального тонуса .....	109
Глава 5. Взаимосвязь бронхиальной и сосудистой реактивности .....	119
5.1. Измененная реактивность дыхательных путей и нарушения легочной гемодинамики .....	119
5.2. Механизмы взаимосвязи бронхиальной и сосудистой реактивности.....	129
5.3. Периферическая вазомоторная реакция при локальном охлаждении дыхательных путей .....	132
Глава 6. Изменения реактивности дыхательных путей в процессе долговременного динамического наблюдения.....	144
6.1. Сезонные изменения реактивности дыхательных путей .....	144
6.2. Многолетние изменения реактивности дыхательных путей .....	149
Глава 7. Технологии профилактики и коррекции холодовой гиперреактивности дыхательных путей средствами физической реабилитации .....	158
7.1. Профилактика холодового бронхоспазма средствами физической реабилитации ...	158
7.2. Коррекция холодовой гиперреактивности дыхательных путей средствами физической реабилитации.....	163
Заключение .....	170
Библиографический список .....	176

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА	- бронхиальная астма
БОД	- болезни органов дыхания
ДО	- дыхательный объем
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИГХВ	- изокапническая гипервентиляция холодным воздухом
МОД	- минутный объем дыхания
МОС <sub>25</sub>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ
МОС <sub>50</sub>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС <sub>75</sub>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
МОС <sub>25-75</sub>	- средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ
ОФВ <sub>1</sub>	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС	- пиковая объемная скорость форсированного выдоха
ПОФВ	- «поток-объем» форсированного выдоха
МСвыд	- максимальная скорость выдоха
Т <sub>о</sub>	- длительность дыхательного цикла
Т <sub>вд</sub>	- длительность вдоха
Т <sub>выд</sub>	- длительность выдоха
Т° <sub>в</sub>	- температура окружающего воздуха
Т° <sub>кон</sub>	- температура выдыхаемого воздуха в конце ИГХВ
Т° <sub>вд</sub>	- температура вдыхаемого воздуха
Т° <sub>выд</sub>	- температура выдыхаемого воздуха
ΔТ°	- разность температур вдыхаемого и выдыхаемого воздуха
ΔТ° <sub>20</sub>	- разность температур выдыхаемого воздуха между 10 и 30 секундами ИГХВ
ΔТ° <sub>выд</sub>	- разность температур выдыхаемого воздуха в начале и конце ИГХВ
Т° <sub>к</sub>	- температура кожи
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЧД	- частота дыхания
ЧСС	- частота сердечных сокращений
SaO <sub>2</sub>	- насыщение крови кислородом
$\dot{W}$	- физическая работоспособность

## ВВЕДЕНИЕ

Важной особенностью любой живой системы является ее способность адекватно реагировать на внешнее либо внутреннее воздействие. Характер ответной реакции на экзо- и эндогенные стимулы определяется качественно-количественной характеристикой как воздействующего фактора, так и функциональным состоянием реагирующей системы. Представленные взаимоотношения имеют динамический характер и связаны с понятием реактивности организма в целом или одной из его систем. Применительно к дыхательной системе реактивность направлена на поддержание газового гомеостаза и носит приспособительный характер, существенно меняясь в процессе жизнедеятельности человека либо под воздействием экстремальных условий. Интерес для исследователей представляет гиперреактивность дыхательных путей как наиболее важное доминирующее явление респираторной патологии. Тонкий баланс между высоким контролем воспалительной реакции дыхательных путей и ее распространением является критическим моментом в нормальном гомеостазе легкого и частью патогенеза различных форм хронических неспецифических заболеваний органов дыхания. Выход системы за его пределы приводит к включению цепи многочисленных патофизиологических реакций, в том числе и к формированию измененной реактивности дыхательных путей.

Бытующее среди исследователей мнение, что гиперреактивность дыхательных путей является исключительным клиническим признаком и основным диагностическим маркером бронхиальной астмы, связанным с аллергическим воспалением, не вполне оправдано, поскольку многие заболевания респираторного тракта в той или иной мере имеют воспалительную природу.

О гиперреактивности дыхательных путей следует говорить прежде всего как о комплексном физиологическом нарушении, обусловленном и генотипическими, и фенотипическими особенностями. Исследование этиологических факторов, принимающих участие в формировании гиперреактивности дыхательных путей, определение главенствующих патологических механизмов представляются значимыми для разработки стратегии профилактики и лечения хронических болезней органов дыхания.

С точки зрения клинической физиологии изучение реактивности дыхательной системы должно основываться на трех методологических подходах: популяционном, когда исследуется распространенность признака и проводятся

клинико-физиологические параллели при разных формах болезней органов дыхания; системном – основанном на выявлении ключевых различий в механизмах формирования, на организменном – рассмотрении реактивности дыхательных путей во взаимосвязи с другими системами организма, оценивании ее вклада в течение болезни и появление кардиореспираторных осложнений.

Представленная монография – попытка обобщить имеющиеся знания и представления о некоторых патофизиологических механизмах формирования измененной реактивности дыхательных путей. Хотелось бы подчеркнуть, что проведенные нами исследования касаются лишь больных на достаточно ранней стадии развития заболевания, когда они прерывают безрезультатные попытки самолечения и, по сути, впервые обращаются за специализированной медицинской помощью. Нам представилась возможность выявить не только начальные признаки болезни, но и вскрыть фенотипические их различия, исключив влияние медикаментозной терапии. Безусловно, мы далеки от мысли, что использовали весь арсенал средств для изучения столь важной проблемы. Авторы будут благодарны читателям за конструктивные критические замечания.

## **Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Совершенство регулирующих бронхиальный тонус механизмов 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 реакции, характеризующейся высокой лабильностью бронхиального тонуса.

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 многих других факторах. Некоторые из перечисленных компонентов могут быть наследственно предопределены, но большая их часть формируется под воздействием неблагоприятных факторов, индивидуальных для каждого человека.

### ***РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ.***

По оценкам мировой литературы, повышение чувствительности и реактивности бронхов к метахолину, гистамину или ацетилхолину наблюдается у всех больных бронхиальной астмой при обострении и до 80% случаев – при ее ремиссии (American Thoracic Society, 2000; D.W. Cockcroft et al., 2001; P.J. Sterk, 2004). Вопросы измененной реактивности дыхательных путей при других обструктивных заболеваниях легких изучены в меньшей степени (табл. 1). Некоторые зарубежные авторы сообщают о высокой распространенности данного феномена – до 50% у больных хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ (С. Taube et al., 2001; E.F. Hansen, J. Vestbo, 2005). Более высокую распространенность бронхиальной гиперреактивности (60-80%) при хроническом бронхите наблюдали J.M. Perelman, N.S. Prilipko (1991), изучившие динамику сопротивления дыхательных путей при проведении бронхопровокационной пробы с ацетилхолином и показавшие ее связь с сезонами года.

Таблица 1

**Распространенность гиперреактивности дыхательных путей  
при заболеваниях органов дыхания среди взрослых и детей\***

Исследователи	Год	Нозологическая форма	Число обследованных	Распространенность признака, %
Н.С. Прилипко	1991	Хронический бронхит	182	60-80
С.М. Гавалов	1999	Острая пневмония	104*	52,0
		Острый бронхит	125*	40,0
Л.А. Желенина и др.	2006	Муковисцидоз	180*	67,5
J. Bahous et al.	1984	Хронический бронхит	28	64,0
K. Yan et al.	1985	ХОБЛ	55	46,0
D.P. Tashkin et al.	1996	Бронхит курильщика, ХОБЛ	5733	68,0
M. Malerba et al.	2003	Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина		16,0
G. Ciprandi et al.	2004	Аллергический ринит	94	70,2

\* *Примечание:* в таблице представлены данные по реакции на метахолин, гистамин, ацетилхолин.

Д.А. Шихнебиевым (1994) реакция на бронхопровокацию ацетилхолином обнаружена у 40-84% больных острой пневмонией. По данным Л.А. Желениной и соавт. (2006), 67,5% детей, страдающих муковисцидозом, имеют различную степень гиперреактивности дыхательных путей. В эпидемиологических исследованиях найдена избыточная реакция бронхов к метахолину при аллергическом рините (G.Ciprandi et al., 2004), что отчасти подтверждает аллергический характер бронхиальной гиперреактивности. В то же время L.-P. Boulet et al. (1989) измерял неспецифическую бронхиальную реактивность у больных с сезонным ринитом на пыльцу в разные периоды и показал, что она может возникать вне зависимости от наличия аллергии.

Немногочисленные эпидемиологические работы, посвященные распространенности гиперреактивности дыхательных путей в общей популяции населения, свидетельствуют о наличии у некоторых людей бессимптомного наличия данного синдрома (L.-P. Boulet, 2003). Приблизительно в 50% случаев лица с выявленной бронхоспастической реакцией могут не испытывать дыхательного дискомфорта и не знать о своих нарушениях. Имеются данные (L.-P. Boulet, 2003), что у 20% индивидуумов без признаков астмы или других заболеваний дыхательной системы выявляется умеренная реакция дыхательных путей на

метахолин, однако процент лиц вследствие преходящего характера нарушений существенно варьирует от одного исследования к другому.

Похожая картина наблюдается и у детей в возрасте 7-16 лет, показавших изменения в чувствительности бронхов в 16-40% случаев (С.М. Гавалов, 1999; V. Backer et al., 1989; A.-S. Jang et al., 2003, С. Porsbjerg et al., 2005). Особое место занимают элитные спортсмены: пловцы и представители зимних видов спорта, среди которых распространенность гиперреактивности дыхательных путей чрезвычайно высока, достигая порой 15-39% (R.L. Wilber et al., 2000; A. Lumme et al., 2003; V. Bougault et al., 2010).

В больших популяционных исследованиях с метахолином выявлены сложные взаимоотношения между гиперреактивностью дыхательных путей, вентиляционной функцией легких, полом, возрастом и весом (P. Paoletti et al., 1995; J. Schwartz et al., 2002). Среди взрослого населения отмечено преимущество женщин над мужчинами в реакции на метахолин. Предполагалось, что женщины более восприимчивы к табачному дыму и другим раздражающим агентам за счет меньшего размера дыхательных путей (D.W. Cockcroft et al., 2001; A.V. Varkey, 2004; J. Gerritsen, 2008). Однако в группе детей выявлены противоположные данные. Среди детей, не имевших астмы (P. Ernst et al., 2002), больший процент измененной чувствительности бронхов у мальчиков, чем у девочек.

Взаимосвязь между реактивностью и возрастом остается менее изученной. Существуют диаметрально противоположные мнения относительно степени риска возникновения бронхиальной реактивности у лиц старшего возраста (R.J. Nopp et al., 1985; D.S. Renwick, M.J. Connolly, 1999). Получены данные о связи гиперреактивности дыхательных путей с повышенной массой тела – в большей степени у мужского населения, страдающего бронхиальной астмой (S. Chinn et al., 2002; G.G. King et al., 2005). Причем гиперреактивность дыхательных путей оказалась достоверно ассоциированной с подкожным, но не с висцеральным абдоминальным жиром (K.M. Kim et al., 2011).

Первоначально считалась, что гиперреактивность – статическое свойство дыхательных путей, однако по мере появления новых работ представления изменились в сторону динамического процесса, который протекает под воздействием различных экологических стимулов или под влиянием проведенного лечения.

В настоящее время гиперреактивность дыхательных путей рассматривается как фактор риска для развития и прогрессирования бронхиальной астмы и

ХОБЛ. Общим для обеих форм заболевания является связь со скоростью ежегодного падения  $ОФВ_1$ , в то же время ежегодные изменения в бронхиальной реактивности связаны с годичными изменениями  $ОФВ_1$  только у больных ХОБЛ (R.A. Wise et al., 2003; M.H. Brutsche et al., 2006) и служат одним из прогностически неблагоприятных факторов риска летальности больных. Имеются сведения, что возникновение симптомов астмы у молодых людей до 25 лет приводит в дальнейшем к необратимому ограничению воздушного потока (A.L. James et al., 2005; S. Guerra et al., 2008).

### *ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА.*

Учитывая полиэтиологичность бронхообструктивных заболеваний, следует говорить о единстве причин, лежащих в основе формирования измененной чувствительности и реактивности бронхов, разделяя их на две большие группы – внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные).

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.

#### **Внешние (экзогенные)**

Техногенные

Природные

Социально-экономические

#### **Внутренние (эндогенные)**

Генетическая предрасположенность

Атопия

Гиперреактивность дыхательных путей раннего детского возраста

Изменение в геометрии дыхательных путей

### *ВНЕШНИЕ (ЭКЗОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ.*

*Влияние техногенных факторов.* Одними из наиболее распространенных являются агрессивные факторы окружающей среды, которые запускают каскад медиаторных процессов, приводящих к воспалению и необратимым нарушениям в респираторном тракте. Кроме того, их необходимо рассматривать как триггеры, способные провоцировать обострение процесса. Широко известно влияние техногенных факторов – химических и физических поллютантов (двуокись серы, уголь, пыль, выхлопные газы, озон, окислы азота, формальдегиды – всего более 300 видов), способных вызвать аллергизацию организма, наруше-

ния в иммунной, дыхательной и других системах, с формированием гиперреактивности дыхательных путей даже у здоровых людей (A.-S. Jang et al., 2003). Так, W.M. Foster et al. (2000), изучая бронхиальную реактивность у здоровых лиц после воздействия озона, нашел увеличение реакции к метахолину, которое связал с воспалительным действием активных форм кислорода на респираторный тракт.

Особое место в формировании гиперреактивности дыхательных путей занимает влияние профессиональных поллютантов. Доказано воздействие формальдегидов, хрома, никеля как агентов, вызывающих сенсбилизацию у людей; сложных биологических веществ растительного и животного происхождения, стимулирующих выработку IgE. Так, C. Leroyer et al. (1999) показано повреждающее воздействие паров хлора на верхние дыхательные пути, найдена связь высоких концентраций хлора с возникновением хронического ринита и синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей. Исследовано влияние нитратов, сульфитов, солей платины и других низкомолекулярных веществ, выступающих в качестве ирритантов, усиливающих аллергическую настроенность организма, изоцианатов, способных приводить к транзиторной бронхиальной гиперреактивности. Описана реакция дыхательных путей на рабочее место у здоровых лиц при постоянном контакте с профессиональными поллютантами, проявляющаяся аллергическими респираторными симптомами: ринитом, конъюнктивитом, вплоть до формирования бронхиальной астмы (H.A. Saleh, V.J. Lund, 2001). В.П. Колосовым и соавт. (2006) обнаружено повышение чувствительности и реактивности дыхательных путей на рабочую зону у больных ХОБЛ в популяции фермеров.

*Влияние природных (климатогеографических) факторов.* Наряду с воздушными поллютантами, важной причиной, приводящей к формированию гиперреактивности дыхательных путей, могут быть природные факторы окружающей среды, выступающие пусковыми триггерами бронхоконстрикторной реакции. Большая продолжительность холодного периода года – характерная особенность климата России в целом, в частности регионов Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, где, кроме низких температур, существует еще один фактор – низкое абсолютное и относительное содержание паров воды в атмосфере. По литературным данным, среднегодовое абсолютное содержание влаги в атмосферном воздухе приполярных областей ниже, чем в воздухе пустынь (Б.Т. Величковский, 2005). Кроме того, в условиях сурового климата низкая влажность воздуха характерна не только для открытого пространства, но и для

закрытых помещений, что, безусловно, неблагоприятно влияет на дыхательные пути.

Исследования, проводимые в данном направлении, свидетельствуют о значительном напряжении системы внешнего дыхания при адаптации к холоду. Происходит качественная перестройка структуры дыхательного цикла, что является причиной развития дыхательной гипоксии (А.П. Авцын и соавт., 1985; О.В. Гришин, Н.В. Устюжанинова, 2006).

Впервые феномен гиперреактивности дыхательных путей к сухому и холодному воздуху документально засвидетельствован R.E. Wells et al. (1960). Отмечено, что больные, испытывавшие затруднение дыхания на холоде, обнаруживали значительное изменение сопротивления воздушному потоку при ингаляции холодного воздуха. Y.-C. Hsien et al. (1968), обследуя больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, подтвердили это предположение, показав, что наиболее значимые изменения в сопротивлении потоку холодного воздуха при дыхании возникают в слабо вентилируемых зонах легкого, приводя к полному закрытию дыхательных путей в некоторых зонах и дальнейшему изменению в механике дыхания.

Дальнейшие исследования касались синдрома холодогового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, распространенность которого среди этой группы составила по данным разных авторов от 20 до 80% случаев (D.S. Postma, H.A.M. Kerstjens, 1998). Без должного внимания остались больные хроническим бронхитом и ХОБЛ, которые в такой же степени испытывают дискомфорт при дыхании в холодное время года или при высокой влажности воздуха, либо при сочетании этих двух факторов.

*Влияние социальных факторов.* Необходимо выделить еще одну значимую причину, способную неблагоприятно воздействовать на больных с заболеваниями органов дыхания и способствовать возникновению гиперреактивности дыхательных путей – курение. T. Petäys et al. (2003) в широкомасштабном исследовании людей с нормальной легочной функцией в Финляндии и России установили тесную связь между курением и изменениями реактивности дыхательных путей. Похожие результаты были получены S. Chinn et al. (2005) в большом эпидемиологическом исследовании: отмечено, что курение является наиболее важным фактором риска возникновения гиперреактивности бронхов и формирования необратимой обструкции. Существенно, что у тех людей, которые курили в прошлом или были пассивными курильщиками, в дальнейшем мог развиваться бронхообструктивный синдром (D.A. Meyers et al., 2005). Как по-

казано в исследованиях на здоровых младенцах, дети, чьи родители курили во время беременности, имеют положительную реакцию на бронхолитик, свидетельствующую о скрытом бронхоспазме. Пренатальное воздействие никотина ухудшает нормальное развитие легкого и приводит к уменьшению легочной функции после рождения. Предположительно, никотин повреждает аутокринный цикл, который представлен эпителиоцитами, холинацетилтрансферазой, высоко аффинным транспортером холина и никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR), путем сверхрегуляции и активации холинергической передачи сигналов (X.W. Fu et al., 2009).

Сформировалось представление, что курение приводит к увеличению количества воспаленных клеток в дыхательных путях и тем самым влечет за собой изменение реактивности дыхательных путей у больных ХОБЛ, в то время как прекращение курения сопровождается уменьшением выраженности респираторных симптомов и степени бронхиальной гиперреактивности (B.W.M. Willemse, 2004). Табачный дым активизирует макрофаги и эпителиальные клетки, которые продуцируют тумор-некротический фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также могут способствовать выбросу других медиаторов, особенно цитокинов, хемокинов и оксидантов.

В последнее время много внимания уделяется оксидативному стрессу. В работах *in vitro* доказано участие  $H_2O_2$  в сокращении гладкой мускулатуры бронхов (I. Rahman, I.M. Adcock, 2006). Разновидности активных форм кислорода от сигаретного дыма или от клеток воспаления (особенно макрофагов и нейтрофилов) приводят к некоторым повреждающим эффектам при ХОБЛ, включая уменьшение антипротеазной защиты,  $\alpha_1$ -антитрипсина и ингибитора секреторной лейкоцитарной пептидазы (SLPI), активации транскрипционного ядерного фактора (NF- $\kappa$ B), увеличивают секрецию цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$ , продукцию изопростанов, прямо воздействующих на функцию дыхательных путей. Преобладающий из изопростанов – 8-изопростан (или 8-эпипростагландин  $F_{2\alpha}$ ), образующийся при неферментативном окислении арахидоновой кислоты у людей, является мощным бронхоконстриктором *in vitro*; эффект, который в значительной степени реализуется через рецепторы тромбоксана. В эксперименте оксидативный стресс увеличивает холинергический бронхоспазм, повреждая ацетилхолинэстеразу либо оказывая прямое воздействие на гладкомышечную клетку через  $Ca^{2+}$ -зависимые механизмы (L. Spicuzza et al., 2001; P.J. Barnes, 2004; A. Shiraki et al., 2009).

Пассивное курение приравнивается теперь к неблагоприятным факторам окружающей среды, провоцирующим формирование гиперреактивности дыхательных путей, появление бронхиальной астмы, и напрямую связано с тяже-

стью заболевания (N.A. Morfino, 2004; D.A. Meyers et al., 2005; M.N. Hylkema, M.J. Vlasquière, 2009). Как оказалось, при бронхиальной астме уровень пероксида водорода в конденсате выдыхаемого воздуха тесно коррелирует с количеством эозинофилов в индуцированной мокроте и реактивностью бронхов (Н.М.Федосеева и др., 2008; J.M.Perelman et al., 2009). Кроме того, доказано, что оксидативный стресс способен вызывать у больных стероидную резистентность (P.J. Barnes, 2004).

Безусловно, изменения в реактивности дыхательных путей могут наступать у длительно курящих больных вторично вследствие ремоделирования стенки дыхательных путей, включающей гиперплазию железистой ткани, увеличение массы гладкомышечных клеток, деструкцию паренхимы легкого и метаплазию эпителия. Нет убедительных данных, что активное курение напрямую вызывает усиление бронхоспастической реакции у астматиков. Однако имеется ряд исследований, свидетельствующих, что систематическое курение приводило к снижению легочной функции больных с неаллергической формой астмы, возникновению необратимой обструкции дыхательных путей, быстрой хронизации процесса и возникновению эмфиземы, т.е. формированию ХОБЛ (J.M. Vonk et al., 2003).

Авторы «голландской гипотезы», сформулированной в 1960-х гг., а также D.S. Postma, H.M. Voezen (2004) пришли к мнению, что гиперреактивность дыхательных путей и курение – общие факторы риска и бронхиальной астмы и ХОБЛ. В последнее время гипотеза о том, что курение является основным и единственным фактором риска развития ХОБЛ, все больше подвергается сомнению (M. Marvisi, G. Civardi, 2005). Продольные исследования показывают, что примерно у 50% индивидуумов с длительным анамнезом курения ХОБЛ не формируется, необходимо сочетанное влияние нескольких триггеров для возникновения заболевания и прогрессирующего снижения легочной функции. Выполнены первые исследования, свидетельствующие о взаимосвязи между фактором курения и полиморфизмом гена ADAM33, но они нуждаются в дальнейшем подтверждении (N.E. Reijmerink et al., 2009).

*Влияние бактериальной и вирусной инфекции.* Дополнительным фактором, способным влиять на увеличение бронхиальной реактивности при болезнях органов дыхания, может являться персистирующая бактериальная или вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Не вызывает сомнения, что входными воротами инфицирования для всех больных служат верхние дыхательные пути. Нос и носовые пазухи при раздражении ирритантных рецепторов играют важную роль в возникновении бронхоспастической реакции. Кроме то-

го, вирусная инфекция верхних дыхательных путей снижает мукоцилиарный клиренс в полости носа, способствуя инфицированию бронхов, вторичному бактериальному обсеменению с дальнейшим воспалением и бронхоспазмом. Безусловно, вирус может оказывать и прямое повреждающее действие на нижние дыхательные пути, приводящее к потере клеточного эпителия, увеличению продукции слизи, отторжению некротических масс в просвет дыхательных путей, увеличенной плазменной экссудации. Существуют данные, что вирусная инфекция способна не только изменять реактивность, вызывая воспаление нижних дыхательных путей, но и увеличивать силу бронхоспастической реакции на ранних стадиях заболевания. Помимо того, тяжесть состояния может обуславливаться исходной проходимостью дыхательных путей и усугубляться при наличии аллергии.

Приблизительно у 40% больных ХОБЛ обострения, вызванные вирусной инфекцией, значительно утяжеляют симптомы болезни. Точно так же вирусы вызывают большинство обострений у астматиков в детском возрасте и до 50% обострений – во взрослом состоянии (G. Folkerts et al., 1998; M.J. Holtzman et al., 2005). Гиперреактивность дыхательных путей у ранее здоровых людей может развиваться во время острых респираторных вирусных инфекций и сохраняться в течение нескольких недель.

Существуют данные о возникающем дисбалансе в регуляции бронхиального тонуса. Вирусные инфекции способны увеличивать уровень эндотелина-1, тем самым увеличивая интенсивность обострения при астме и при хроническом бронхите. Имеются сведения, что гиперреактивность, вызванная вирусной инфекцией, уменьшается при лечении антихолинэргическими препаратами. Из этого следует, что при вирусной инфекции наступает дисфункция в холинэргическом управлении дыхательных путей. Кроме того, вирусы способны увеличить выброс ацетилхолина, прямо или косвенно воздействуя на структуру  $M_2$ -мускариновых рецепторов (mAChR), приводя к изменению его функции. Нейраминидаза, которая содержится в оболочке гриппа и вирусов парагриппа, воздействуя на поверхность  $M_2$ -рецептора, оголяет его. Близость агониста к нейронному  $M_2$ -мускариновому рецептору приводит к повышенному выбросу ацетилхолина после возбуждения парасимпатического нерва, заканчиваясь  $M_3$ -мускаринопосредованным сокращением гладких мышц дыхательных путей.

В экспериментальной модели на животных показано, что вирусы способны вызвать гиперреактивность дыхательных путей за счет дисфункции нейрональных  $M_2$ -рецепторов, активизируя воспалительные клетки, специфические

макрофаги и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Пока неясно, какие медиаторы, произведенные макрофагами, вызывают дисфункцию нейронного M<sub>2</sub>-рецептора, но высвобождение цитокина Th1-подобного типа из Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, скорее всего, вызывается продукцией двуспиральной рибонуклеиновой кислоты в течение вирусного ответа. Экспериментально установлено, что под воздействием вируса интерферон-γ осуществляет низкоуровневую регуляцию экспрессии M<sub>2</sub> mAChR гена, приводя к увеличенному выбросу ацетилхолина.

Частые простудные заболевания у больных бронхиальной астмой могут приводить к уменьшению выработки IFN-γ за счет дефицита Th1-лимфоцитарного иммунного ответа, существенным образом влияя на реактивность дыхательных путей (G.D. Brooks et al., 2003). Сходные данные получены и у больных ХОБЛ (M.J. Holtzman et al., 2005). В последние годы появились наблюдения, связывающие частоту вирусных инфекций в детском возрасте с развитием ХОБЛ и бронхиальной астмы во взрослом состоянии (С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко, 2003; M. Marvisi, G. Civardi, 2005).

Увеличился интерес к специфическим аденовирусам группы С, являясь эндемичными, они могут латентно существовать в миндалинах, лимфоцитах периферической крови и в эпителиоцитах легкого (J.C. Hogg, 2001). Расшифрован ген E1A в жизненном цикле вируса, ответственный за выброс воспалительных медиаторов. Кроме того, найдено специфическое место этого гена на хромосоме 19 в клетках легких пациентов с ХОБЛ и показано, что у больных с тяжелой эмфиземой имелось пятикратное увеличение числа альвеолярных эпителиоцитов с экспрессированным протеином E1A (N.A. Morfino, 2004). Эти наблюдения подвели к рабочей гипотезе, что хроническая экспрессия E1A могла бы дополнительно усилить вызванный сигаретным дымом воспалительный процесс с поражением паренхимы, связанным с накоплением коллагена, деградацией эластина и индукцией патологического эластина. Эти процессы вносят весомый вклад в ремоделирование дыхательных путей.

Остается не выясненным до конца вопрос о соотношении между бронхиальной реактивностью и другими заболеваниями верхних дыхательных путей, вызванными бактериальным поражением или пролиферативными изменениями в носовой полости и пазухах как при ХОБЛ, так и при бронхиальной астме. Тем не менее известно, что хронический воспалительный процесс в придаточных пазухах носа нередко сопровождается обструкцией бронхов. Секретируемые бактериями протеазы разрушают защитный слизистый покров бронхов, способствуя прогрессированию воспаления и обструкции. Эластаза и протеолитиче-

ские ферменты, выбрасываемые нейтрофилами в зоне бактериального воспаления, приводят к повреждению соединительнотканного каркаса легкого и ухудшают проходимость дыхательных путей.

### *ВНУТРЕННИЕ (ЭНДОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ.*

Внутренними пусковыми механизмами, способными непосредственно влиять на формирование гиперреактивности дыхательных путей и при бронхиальной астме, и при хроническом бронхите, служат изменения в геометрии дыхательных путей вследствие различных причин, атопия и отягощенная наследственность. При этом ряд авторов склоняется к тому, что гиперреактивность дыхательных путей в некоторых случаях является генетически обусловленной.

*Гиперреактивность дыхательных путей раннего детского возраста.* Гиперреактивность дыхательных путей, возникшая в раннем детском возрасте, существенно влияет на дальнейшее развитие легкого. Проведенные L.J. Palmer et al. (2001) исследования выявили, что дети с развившимся тяжелым бронхоспазмом в месячном возрасте имели низкий уровень функции легкого в возрасте 6 лет. Кроме того, постоянный бронхоспазм в раннем детстве связан с замедлением роста дыхательных путей, прогрессирующим уменьшением их калибра, снижением уровня ОФВ<sub>1</sub>, что может служить фактором риска развития астмы в будущем (W. Xuan et al., 2000; D.S. Postma, H.M. Boezen, 2004).

В когортном исследовании 380 детей, проведенном в Канаде в течение 7 лет (C. Carlsten et al., 2011), на протяжении первого года жизни ребенка оценивали наличие атопии, экспозицию аллергенов собаки, содержание в воздухе помещения диоксида азота и контакт с табачным дымом (определение котинина в пуповинной крови и затем в моче). С помощью множественной линейной регрессии было установлено, что ранняя экспозиция повышенных уровней аллергенов собаки в сочетании с диоксидом азота повышает риск развития бронхиальной астмы у ребенка в 4,8 раза по сравнению с детьми, не подвергавшимися действию обоих этих факторов, а сочетание аллергенов собаки и пассивного курения – в 2,7 раза. Атопия повышала риск развития бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей при сочетании с другими факторами: воздействие пассивного курения у детей с атопией приводило к повышению риска формирования бронхиальной гиперреактивности в 3,1 раза. Таким образом, сочетание экспозиции аллергенов и бытовых поллютантов у детей первого года жизни увеличивает риск развития бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей.

*Атопия.* Существует сложная взаимосвязь между аллергией и бронхиальной реактивностью. В большей мере она изучена у больных бронхиальной астмой. С одной стороны, атопия как фактор риска бронхиальной гиперреактивности включает эозинофилию периферической крови и наличие положительных кожных тестов без увеличения IgE. С другой стороны, и гиперреактивность, и атопия связаны с высоким общим уровнем IgE в сыворотке крови, что свидетельствует о включении иммунологических механизмов в формирование бронхообструктивного синдрома. Однако такая связь была найдена только у людей с симптоматическим бронхоспазмом, в то время как у лиц с бессимптомным течением заболевания она не подтвердилась (L. van den Nieuwenhof et al., 2008).

По мнению В.И. Пыцкого (2005), в развитии атопии могут принимать участие как иммунные, IgE-опосредованные, так и многочисленные неиммунные механизмы – такие как нарушение равновесия в вегетативной регуляции нервной системы в виде повышенной холино- и  $\alpha$ -адренореактивности, сниженной  $\beta$ -адренореактивности. Кроме того, при атопических заболеваниях дыхательных путей происходит увеличение чувствительности тучных, базофильных и ряда других клеток к неспецифическим раздражителям, увеличение проницаемости слизистых барьеров. Аллергическая реакция и воспаление в бронхах тесно взаимосвязаны, причем первая может быть обусловлена вторым и наоборот. Многие биологически активные вещества усиливают как воспаление, так и аллергические процессы. В некоторых случаях следует говорить о нейроиммунной дисрегуляции, хотя природа нейронной дисфункции остается до конца не изученной. Последние исследования показывают, что нейротрофины, в том числе невральнй фактор роста (NGF), могут вносить свой вклад в аллергическое воспаление дыхательных путей, бронхообструкцию и гиперреактивность. Повышенные уровни NGF были обнаружены в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных бронхиальной астмой (S. Bonini et al., 1996). В эксперименте при моделировании аллергической бронхиальной астмы был определен вклад пан-нейтрофин рецептора  $p75^{NTR}$ , который присутствует в нормальных и астматических бронхах (S. Kerzel et al., 2003). Угнетение функции рецептора напрямую связано с аллергическим воспалением и увеличением бронхиальной реактивности.

*Генетическая предрасположенность.* W.O. Cookson (1996) выделил две группы генов, кодирующих иммунные (специфические) механизмы атопии, и две другие – неиммунные (неспецифические), отвечающие за возникновение гиперреактивности дыхательных путей, а также кодирующие не-IgE-опосредо-

ванное развитие воспалительного процесса. По его мнению, независимая передача генов может привести к еще одному следствию – различному соотношению генов, кодирующих иммунные (специфические) и неиммунные (неспецифические) механизмы. На основе этих взаимоотношений скорее всего и происходит формирование различных клиничко-патогенетических форм заболевания (W.O. Cookson, M.F. Moffatt, 2011). Пациенты, у которых в геноме преобладают гены, кодирующие неиммунные механизмы, составляют псевдоатопический конституциональный тип и могут служить примером непереносимости в чистом виде одного из неспецифических констрикторных стимулов (В.И. Пыцкий, 2005). Кроме того, не всегда у больных с atopической конституцией преобладают IgE-опосредованные механизмы; существует группа генов, ответственная за двойственную связь «атопия-гиперреактивность дыхательных путей» (Н.А. Дидковский, М.А. Жарова, 2005; P.M. O'Byrne, M.D. Inman, 2003).

D.A. Meyers et al. (2005) предпринята попытка выделить общий ген для астмы и бронхиальной гиперреактивности. Была обнаружена тесная корреляция между двумя этими явлениями у лиц, имеющих 3p и 5q хромосомы. Определена связь хромосомы 3p у детей курящих родителей с возникновением гиперреактивности и астмы и выдвинуто предположение, что тенденция к выработке повышенного количества общего IgE наследуется совместно с гиперреактивностью бронхов через 5q хромосому. Несмотря на это, в обширных популяционных исследованиях связи между бронхиальной астмой и генами кандидата для атопии до настоящего времени не обнаружено.

Существует гипотеза, что предрасположенность к бронхиальной астме связана с мутациями кластеров генов, находящихся на 5 хромосоме, регулирующей цитокиновый профиль. Некоторые гены, локализованные на длинном плече хромосомы 5q (5q31-35), могут играть важную роль в развитии и прогрессировании аллергического воспаления. В первую очередь это относится к генам, кодирующим цитокины, интерлейкины IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (В.И. Трофимов, 2005).

Представлены данные, что полиморфизм T-Vet гена, ответственного за эозинофильное и лимфоцитарное воспаление, вносит свой вклад в формирование гиперреактивности дыхательных путей при бронхиальной астме (В.А. Raby et al., 2006).

Один из наиболее изученных генов-кандидатов – ген, который кодирует  $\beta_2$ -адренергический рецептор (ADRB2) (D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005). Вы-

двинута гипотеза, что некоторые области гена связаны с различными фенотипами (M. Ulbrecht et al., 2000; A.A. Litonjua, 2006) и способны существенным образом влиять на бронхиальную реактивность.

Нами исследовано влияние полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 на холодовую бронхиальную реактивность. Установлено, что носительство генотипа Arg16Argи аллеля Arg16 чаще ассоциировано с развитием холодового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой. Кроме того, у гомозигот Arg16Arg отмечалось значимое снижение уровня 3',5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) на 30-й минуте после холодовой бронхопровокации по сравнению с носителями генотипа Gly16Gly. Полученные данные свидетельствуют о влиянии первичной дисфункции  $\beta_2$ -адренорецепторов на формирование холодовой бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой. Снижение способности клеток к синтезу цАМФ у носителей генотипа Arg16Arg говорит о врожденной предрасположенности их  $\beta_2$ -адренорецепторов к десенситизации в ходе пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом.

Обсуждается роль  $\alpha_1$ -антитрипсина – основного представителя суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз, играющего важную роль в регуляции функции протеаз, опосредующих воспаление и комплементзависимые реакции при болезнях органов дыхания. Ген  $\alpha_1$ -антитрипсина является полиморфным, имеет порядка 100 вариантов и картирован в 14 хромосоме. У пациентов с гетерозиготным вариантом аллелей MS и MZ наблюдается усиление метахолиновой реактивности дыхательных путей (A.G. Palma-Carlos, M.L. Palma-Carlos, 2007).

Не так давно был описан ADAM 33, последний из белков ADAM, который является главным геном восприимчивости при бронхиальной астме и связан с гиперреактивностью дыхательных путей (P. van Eerdewegh et al., 2002). ADAM 33 – член семейства гена ADAM с  $Zn^{2+}$ -зависимой матрицей металлопротеаз (MMPs) – имеет сложную организацию. ADAM 33 избирательно выражен в гладкой мышце, миофибробластах и фибробластах и не присутствует в эпителиоцитах, Т-лимфоцитах или воспалительных лейкоцитах. Экспрессия ADAM 33 в мезенхимальных клетках указывает, что изменение его активности может лежать в основе отклонений функции гладкомышечных клеток и фибробластов и быть связано с гиперреактивностью бронхов при астме. Эпителиально-мезенхимальная трофическая единица (EMTU) разделяет общую фибробластную клетку – предшественник и зрелый фенотип с помощью фактора роста, включая TGF- $\beta$ , чей выброс из бронхиальной эпителиальной клетки увеличивается в ответ на эпителиальное повреждение при воспалении. Кроме того,

миофибробластные клетки астматиков способны пролиферировать в отсутствие экзогенных факторов роста (S.T. Holgate et al., 2003). У ADAM 33 найдены и другие функции, посредством которых он участвует в формировании гиперреактивности дыхательных путей. Имеются сведения, что некоторые представители семейства ADAM обладают протеолитической активностью и способны высвобождать цитокины и факторы роста из их предшественников.

Тем не менее фенотипы, развившиеся у взрослого человека как при бронхиальной астме, так и при ХОБЛ, все еще плохо изучены. До сих пор фенотипическая классификация базировалась прежде всего на этиологических факторах (например, постоянных инфекциях дыхательных путей, профессиональных факторах или химических поллютантах). Достаточно хорошо определен только один классический фенотип для бронхиальной астмы, начинающийся с детского возраста, – это IgE-опосредованная астма (Е.Н. Бел, 2004).

Все вышеперечисленные факторы в той или иной мере принимают участие в формировании гиперреактивности дыхательных путей, однако до сих пор остается открытым вопрос, как и в какой последовательности каждый из них влияет на течение бронхиальной астмы и ХОБЛ, поскольку они не только запускают бронхоконстрикторную реакцию, но и являются этиологическими факторами развития и прогрессирования этих заболеваний. В любом случае ответом на раздражающий стимул, каким бы он ни являлся, будет каскад патофизиологических нарушений, проявляющихся на системном и клеточном уровнях, с вовлечением гладкомышечного комплекса, рецепторного аппарата и молекулярных взаимодействий.

### *МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.*

*Роль хронического воспалительного процесса.* В настоящее время бронхиальную реактивность связывают в первую очередь с воспалением дыхательных путей даже у больных с бессимптомным течением болезни. Однако воспаление дыхательных путей носит существенные фенотипические отличия при разных формах заболевания, что имеет важное значение для клинических и физиологических проявлений болезни. Основную роль в астматическом воспалении играют эозинофилы с дополнительной активацией тучных клеток, лимфоцитов, в меньшей степени – макрофагов и нейтрофилов при обострении и тяжелом течении астмы. Воспалительный профиль характеризуется эозинофилией стенки слизистой оболочки бронхиального дерева и присутствием ее в большом количестве в мокроте больных.

Вклад эозинофилов в формирование гиперреактивности и ремоделирования стенки дыхательных путей при астме хорошо изучен (А.А. Humbles et al., 2004; N. Tsurikisawa et al., 2010). Однако наличие эозинофилов в дыхательных путях и в бронхоальвеолярном лаваже необходимо, но не всегда достаточно для того, чтобы поддержать гиперреактивность дыхательных путей, последняя также может быть вызвана воздействием бактериального эндотоксина, субстратом которого являются липополисахариды, без вовлечения эозинофилов (В.В. Vargafitig, 1997). Установлено, что липополисахарид – первичный активатор моноцитов/макрофагов – может воздействовать через цитокины, хемокины и нейтрофилы.

Признана центральная роль лимфоцитов в иммунореактивных реакциях при бронхиальной астме, как и участие эозинофилов в аллергической реакции (через опосредуемую рецептором адгезию, хемотаксис, синтез и выброс медиаторов, особенно катионоактивных белков, фактора активации тромбоцитов и эйкозаноидов, метаболитов кислорода, цитокинов). Имеются сведения, что изменения в реактивности дыхательных путей у астматиков тесно связаны с повышенным уровнем содержания внутриклеточного  $\text{Na}$  в лейкоцитах, что способствует увеличению  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азной активности (А. Agrawal et al., 2005).

Клеточный состав в воспалительном инфильтрате дыхательных путей при ХОБЛ представлен в большей степени нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, основная роль которых заключается в активной продукции провоспалительных и воспалительных медиаторов, частично приводящих к деструкции ткани. Наряду с этим, включается механизм, определяемый функцией сосудистого эндотелия. Под влиянием воспалительных медиаторов (гистамин, фактор активации тромбоцитов, фактор некроза опухоли, интерлейкин- $1\beta$ ) усиливается экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, что ведет к прикреплению нейтрофилов к сосудистой стенке с помощью специальных рецепторов.

Важный элемент патогенного воздействия нейтрофилов – оксидативный стресс, характеризующийся выделением большого количества свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием. Совокупность вышеперечисленных факторов может оказывать не только прямое токсическое действие на ключевые структуры легких, приводя к ремоделированию дыхательных путей, но и существенным образом изменять реактивность бронхов. Одновременно происходит вовлечение гена муцина в гиперпродукцию слизи, гипертрофия железистых клеток и гиперплазия желез, наряду с воспалением, вносят

значительный вклад в формирование измененной реактивности дыхательных путей (E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006).

В ряде работ признано, что иммунный механизм воспалительной реакции играет существенную роль в формировании гиперреактивности дыхательных путей при обоих заболеваниях (M.J. Holtzman et al., 2005). Как показывают исследования, у больных ХОБЛ найдено увеличение количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в дыхательных путях, их число коррелирует со степенью обструкции. Т-лимфоциты, связанные с воспалительным процессом при ХОБЛ, в значительной степени отличаются от тех, что найдены при аллергической форме астмы, которая характеризуется увеличенным количеством CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (L.M. Fabbri et al., 2003). Большие скопления Т-клеток и нейтрофилов в периферических дыхательных путях, взаимодействуя с гладкими мышцами дыхательных путей, способствуют ограничению проходимости бронхов. Иммунная инфильтрация клеток при астме часто противопоставляется воспалению при ХОБЛ, но CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты могут появиться при хроническом бронхите, а CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты внести вклад в астматическое воспаление; кроме того, активизированные макрофаги найдены в обоих случаях. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты и их продукты цитокины, включая интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и индукции бронхоспазма. При этом особое место отводится IL-5 – главному цитокину, способному модулировать не только бронхоспастическую реакцию при астме, но и вызывать дифференцирование, созревание эозинофилов, задействование в дыхательных путях и, возможно, активацию процесса. Как показывают исследования при ХОБЛ, цитокины Th2-клеток вовлекаются в патофизиологию через выброс IL-13, который связан не только с патогенезом воспаления у астматиков, но и процессом ремоделирования дыхательных путей. Эффекты IL-13 при астме подробно объяснены в экспериментах на животных, где увеличение уровня IL-13 приводило к ремоделированию бронхов с подэпителиальным фиброзом, метаплазией слизи, объединяясь с эозинофильным, лимфоцитарным и макрофагальным воспалением и тем самым увеличивая реактивность (D.A. Groneberg, K.F. Chung, 2004). А блокада IL-13 антителами полностью устраняла гиперреактивность дыхательных путей и облегчала многие симптомы заболевания, включая эозинофилию, секрецию слизи, воспаление дыхательных путей.

Существует мнение, что бронхиальная астма и ХОБЛ имеют сходные молекулярные механизмы процесса, сопровождающиеся дисфункцией рецептора. Так, было обнаружено, что хемокины ответственны за приток эозинофилов, ко-

торые секретируются эпителиальными клетками и подэпителиальными лимфоцитами. Некоторые продукты распада эозинофилов при обострении вызывают воспалительное повреждение дыхательных путей и способствуют бронхоспазму – такие как пероксидаза эозинофила, основной базальный белок, эозинофил-катионоактивный протеин, металлопротеиназы, тромбоцитактивирующий фактор, цистеиновые лейкотриены совместно с гистамином. Обсуждается участие хемокинов в формировании гиперреактивности дыхательных путей у больных с аллергической формой бронхиальной астмы.

Большой научный интерес представляет исследование уровня лептина, который присутствует в образцах мокроты у больных ХОБЛ и тесно связан с TNF- $\alpha$  мокроты и С-реактивным белком. Как оказалось, он модифицирует Т-лимфоцитарный баланс: вызывает активацию Т-лимфоцитов, меняет структуру продукции Т-клеточных цитокинов в Th1-реакциях, действуя отчасти как провоспалительный цитокин. Кроме того, лептин способен стимулировать внутриклеточную трансдукцию сигнала в бронхиальных эпителиоцитах, его дефицит при передаче увеличивает реактивность дыхательных путей (R.A. Johnston et al., 2007; E.F.M. Wouters et al., 2009).

Одним из потенциальных механизмов изменения бронхиальной проходимости и формирования бронхоспазма является эндотелин-1, который способен инициировать бронхиальную гиперреактивность, стимулируя секрецию слизи, участвуя в формировании отека дыхательных путей, пролиферации гладких мышц, увеличении продукции цитокинов. Концентрация этого пептида, который продуцируют бронхиальный эпителий, альвеолярные макрофаги и легочный эндотелий, увеличена в мокроте у больных ХОБЛ как в состоянии ремиссии, так и при обострении.

По мнению некоторых исследователей, значение воспаления в формировании гиперреактивности бронхов преувеличено, – по крайней мере, у астматиков. Гиперреактивность может предшествовать воспалительному процессу, либо появляться в его отсутствие (M. Varoffio et al., 2009). Впрочем, даже тогда, когда воспаление не является явной первопричиной возникновения гиперреактивности дыхательных путей, оно всегда будет способствовать усилению констрикторной реакции со стороны бронхов. В любом случае гиперреактивность дыхательных путей рассматривается как фактор риска развития и прогрессирования обоих заболеваний – бронхиальной астмы и ХОБЛ.

*Роль геометрии дыхательных путей.* Поскольку в ламинарном потоке сопротивление дыхательных путей обратно пропорционально величине их ра-

диуса в четвертой степени, то любое сужение дыхательных путей может вызывать их выраженную обструкцию. При этом в ответ на одно и то же уменьшение радиуса прирост сопротивления бронха будет тем больше, чем меньше его исходный радиус.

Ранее предполагалось, что изменения в мертвом пространстве отражают таковые в крупных дыхательных путях, в то время как изменения в сопротивлении дыханию (без изменения в мертвом пространстве) отражают изменения мелких бронхов. Долгое время считалось, что гиперреактивность дыхательных путей при ХОБЛ появляется вторично, исключительно вследствие изменения геометрии дыхательных путей и полностью зависит от тяжести заболевания (степени обструкции дыхательных путей). Продольные исследования, проведенные на большом контингенте людей, показали, что это не совсем правильное суждение. Иногда измененная реактивность предшествует развитию хронических симптомов заболевания дыхательных путей и может играть решающую роль в ускорении снижения функции легкого. У больных, имеющих гиперреактивность дыхательных путей, найдено дополнительное ежегодное снижение  $ОФВ_1$  по отношению к больным, не имевшим гиперреактивности дыхательных путей, независимо от других факторов (B. Rijcken et al., 1995; D.S. Postma, H.M. Boezen, 2004; M. Varoffio et al., 2009).

Считается, что в основе бронхообструктивных нарушений лежит увеличение массы гладкомышечных клеток независимо от того, первичны ли эти изменения или связаны с воспалительным процессом (D.S. Postma, H.A.M. Kerstjens 1998; P.G. Woodruff et al., 2004). Подтверждением этого могут служить результаты экспериментальных работ, показавших, что бронхоспастическая реакция прямо пропорциональна толщине мышечного слоя (C. Terzano et al., 2003). Но данная гипотеза не позволяет объяснить флюктуирующую обструкцию дыхательных путей при остром вирусном заболевании и ХОБЛ. В то же время найдена обратная связь между утолщением стенки дыхательных путей и бронхиальной реактивностью у больных, страдающих астмой (A. Niimi et al., 2003; A.L. James et al., 2009). Предположительно, этот механизм направлен против чрезмерного сужения бронхов.

Использование компьютерной томографии в исследовании реактивности центральных и периферических дыхательных путей к метахолину позволило некоторым авторам найти неравномерность в спастической реакции – преимущественное увеличение ее в мелких по отношению к крупным дыхательным путям (E.M. Wagner et al., 1998; S.A. Little et al., 2002). В противовес этому

R.H. Brown et al. (1998) утверждали, что исходный тонус не связан с разницей в чувствительности респираторного тракта к метахолину, при бронхоспазме происходит равномерное сужение дыхательных путей. A. Niimi et al. (2003) оценили диаметр крупных дыхательных путей как меру ремоделирования, соотнеся установленные размеры со степенью реактивности дыхательных путей. Им удалось показать, что размер апикального сегментального бронха коррелирует с тяжестью хронической астмы. Такая же зависимость была установлена и при ХОБЛ. Вместе с тем исследования свидетельствуют о гетерогенности бронхоконстрикторной реакции у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы (K.R. Lutchen et al., 2001). Найдены отличия в локализации и ответной структуре реакции при разных провокационных стимулах (С. Kotaru et al., 2005), которые связывают со структурной неоднородностью дыхательных путей, количеством мышечной ткани, чувствительностью к агонисту (J.J. Fredberg, 2004).

В настоящее время существенно изменилось понимание реактивности и биофизики гладких мышц. По данным J.J. Fredberg (2004), длина мышцы уравновешена динамически, а не статически. Гладкомышечные клетки имеют одну особенность: они могут быстро приспосабливаться к изменениям в динамической среде. Однако под воздействием определенных стимулов динамическая составляющая может возрастать, приводя к повышенному тонусу гладкой мышцы. Экспериментальное исследование биофизических свойств гладкомышечных клеток у гиперчувствительных крыс показало, что развитие гиперреактивности дыхательных путей можно предугадать (S.S. An et al., 2006).

Нити актина и миозина сократительного аппарата гладкомышечных клеток взаимодействуют по отношению друг к другу благодаря фосфорилированию киназой легкой цепи миозина (MLC). Количество поперечных мостиков миозина-актина определяет силу их сокращения. Число актомиозиновых циклов не только определяет частоту сокращений гладкомышечных клеток, но и может быть связано с реактивностью бронхов.

На частоту актин-миозинового цикла влияют механизмы фосфорилирования, включая те, что регулируются с помощью  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимой киназы легкой цепи миозина и независимые от  $Ca^{2+}$ /кальмомодулина. Уменьшение ее ферментативной активности способно увеличить продолжительность фосфорилирования легкой цепи. У больных бронхиальной астмой происходит дисрегуляция киназы, которая влечет за собой нарушение фосфорилирования легких цепей миозина, приводя к повышенному ответу гладкой мышцы. В настоящее время ключевыми регулирующими факторами чувствительности

гладкой мышцы дыхательных путей к  $\text{Ca}^{2+}$  считаются Rho-киназа и малый мономерный G-белок RhoA, ее главный активатор. Каскад киназ RhoA/Rho может стимулироваться различными рецепторами, включая протеиновые  $G_{12/13}$ ,  $G_i$  и  $G_q$ . Активированная фосфорилированием Rho-киназа в совокупности с другими киназами инактивирует фосфатазу легкой цепи миозина (MLCP), приводя к усилению сокращения (R. Gosens et al., 2006). Выдвинута гипотеза, что нарушение в регуляции  $\text{Ca}^{2+}$ , колебания в амплитуде, частоте или локализации  $\text{Ca}^{2+}$  в гладкой мышце бронхов могут быть определяющими факторами в степени чувствительности и реактивности дыхательных путей (K. Parameswaran et al., 2002).

В свою очередь экспериментально доказано, что экспрессия контрактильных белков, включая тяжелую цепь миозина гладких мышц (SM-MHC), также повышена после повторной аллергизации. SM-MHC существует в нескольких изоформах, образованных альтернативным соединением одиночного гена. Так называемая (+) изоформа (также названная SM-B) ограничена 7 вставками аминокислот, расположенными близко к N-окончанию, и характеризуется повышенной циклической активностью поперечного мостика. Предполагается, что этот механизм также вносит свой вклад в гиперреактивность дыхательных путей (F.R. Gil et al., 2006). Экспрессию SM-MHC регулируют мускариновые рецепторы (H.W. Liu et al., 2002).

Следует подчеркнуть, что бронхиальная гиперреактивность тесно связана с ремоделированием стенки дыхательных путей (B.E. McParland et al., 2003; R.H. Brown et al., 2006). Увеличение гладкомышечного слоя при астме может развиваться вследствие гиперплазии и гипертрофии клеток. P.G. Woodruff et al. (2004), используя морфометрию, обнаружили, что у астматиков существует пролиферация гладкомышечных клеток дыхательных путей. Исследование эндобронхиальной биопсии у людей, умерших от фатальной бронхиальной астмы, показало, что толщина ретикулярной базальной мембраны центральных дыхательных путей в большей степени коррелировала с ремоделированием в хрящевой ткани, а не с размерами стенки мембранозной части бронхиального дерева (A.L. James et al., 2002). В то же время толщина ее увеличивается уже при умеренной астме и зависит от степени обструкции и выраженности гиперреактивности дыхательных путей.

Существуют данные, что изменения в слизистой оболочке, отечность адвентиции способствуют непропорциональному сокращению калибра бронхов за счет чрезмерного укорочения гладкой мускулатуры дыхательных путей, увеличения массы гладкомышечных клеток, способной вызывать большую силу со-

кращения, а чрезмерная скорость сокращения связывается с измененной циклической активностью поперечного мостика. При морфометрическом исследовании найдена связь между увеличением массы гладкомышечных клеток и тяжестью заболевания. Путем компьютерного моделирования было показано, что увеличенная толщина стенки трахеобронхиального дерева имеет потенциал, способный вызвать чрезмерную реакцию и максимальное сужение, не изменяя чувствительности дыхательных путей (P.D. Paré, 2003), и за счет этого преувеличить существующую на самом деле реактивность. Несмотря на то, что гипертрофия гладкой мышцы присутствует в дыхательных путях астматиков, немного известно о биохимических реакциях в проводящих путях, регулирующих синтез белка гладкой мышцы, о размере клеток или накоплении сократительных белков. В настоящее время обсуждается участие фактора роста TGF- $\beta$  в формировании гипертрофии в первичной гладкомышечной клетке бронхов (A.M. Goldsmith et al., 2006).

С другой стороны, исследования по ремоделированию базируются на изучении изменений геометрии, не принимается во внимание влияние утолщения на механические свойства дыхательных путей, – например, жесткость. Развитие соединительной ткани в адвентиции разъединяет гладкую мышцу от близлежащей паренхимы и способствует ригидности дыхательных путей, а утолщение, в свою очередь, может уменьшить способность гладкой мышцы к сокращению (M.A. Khan et al., 2010), тем самым служа защитным механизмом при чрезмерном сужении бронхов (B.E. McParland et al., 2003; A. Niimi et al., 2003; H. Meurs et al., 2008).

При большом разнообразии работ по изучению гладких мышц дыхательных путей существует несогласованность данных, связанная с существованием дополнительных механизмов, модулирующих сужение дыхательных путей. Например, R.W. Mitchell et al. (1997) показали, что пассивная сенсбилизация *in vitro* человеческих дыхательных путей вызывает более выраженную констрикторную реакцию в чувствительных бронхах, что связано с увеличенной концентрацией эндогенного либо экзогенного IgE (N. Watson et al., 1997). Возможно, это происходит за счет присоединения фрагмента Fc из IgE к тучной клетке либо мембранам гладкой мышцы, в результате изменяется выделение кальция через потенциалзависимые каналы с соответствующим изменением мембранного потенциала. В последнее время широко обсуждается участие триптазы тучной клетки и специфической рецепторной протеазы, активизирующей рецепторы PAR-2, которые увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> и тем са-

мым активизируют гладкомышечные клетки. Принципиально важно, что IgE может быть стимулом для проявления цитотоксичности практически всех клеток с киллерной активностью (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы и др.), так как все перечисленные клетки экспрессируют рецепторы для IgE. Помимо того, известны факты стимулирования IgE других функций: усиление выделения цитокинов эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами, увеличение респираторного взрыва нейтрофилов.

Под воздействием различных стимулов CD4+ Т-лимфоциты и их продукты – цитокины, включая интерлейкин IL-4, IL-5 и IL-13, влияют на пролиферацию миофибробластов, способствуя гиперплазии гладкой мышцы дыхательных путей через выброс факторов роста (фактора роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов). Последние могут высвобождаться не только из воспалительных клеток дыхательных путей (макрофагов и эозинофилов), но также из клеток эпителия, эндотелиальных клеток и фибробластов. Продуктом их деятельности служит стимуляция фиброгенеза, увеличение активности фибробластов или преобразование миофибробластов. Фактор роста тромбоцитов и эпидермальный фактор роста также являются мощными стимулами пролиферации гладкой мышцы дыхательных путей через активацию киназы тирозина и протеинкиназы C. Помимо того, эпителиоциты способствуют выбросу фактора роста, который участвует в депонировании коллагена в базальной мембране эпителия дыхательных путей. Все без исключения факторы роста в той или иной мере не только стимулируют пролиферацию и рост гладкомышечных клеток бронхов, но и, являясь мощными хемоаттрактантами, приводят к существенному ремоделированию. Кроме того, некоторые из них также способствуют пролиферации слизистой оболочки кровеносных сосудов и железистой гиперплазии, что характерно для хронического воспаления и при бронхиальной астме, и при ХОБЛ.

*Роль нейрогуморальных механизмов регуляции.* В настоящее время возрождается интерес к изучению роли нейрогенных механизмов как основному из участников регуляции реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания (П.Н.Барламов и соавт., 2003; M.Varoffio et al., 2009). Однако первичность этих изменений в отношении возникающего бронхоспастического синдрома до сих пор оспаривается. 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 или гиперреактивность дыхательных путей, наблюдаемую как у астматических пациентов, так и у больных ХОБЛ. Холинергическая нервная система – преобладающий невральнй путь бронхоконстрикции у людей.

Существуют данные, что увеличение парасимпатической активности может являться доминирующим обратимым компонентом обструкции при ХОБЛ (К.Е. Belmonte, 2005). Хотя неизвестно, какие конкретные механизмы лежат в основе гиперреактивности дыхательных путей при данном заболевании, потеря парасимпатического управления гладкими мышцами дыхательных путей безусловно вносит свой весомый вклад. Об этом можно судить по влиянию антихолинергических препаратов, которые уменьшают гиперреактивность дыхательных путей и, как следствие, воздухонаполненность легких.

Установлено, что существует взаимосвязь 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 способствуют развитию воспалительной реакции.

Поскольку холинергические нервы играют доминантную роль при бронхоконстрикции, предполагают, что имеет место нарушение функционирования мускариновых холинорецепторов. Установлено, что из 5 подтипов мускариновых рецепторов 3 подтипа ( $M_1$ - $M_3$ ) располагаются на гладкомышечных клетках дыхательных путей, слизистых железах и эндотелии легочных сосудов. Сокращение гладкой мышцы дыхательных путей, вызванное ацетилхолином, связано с активацией  $M_3$ -мускариновых рецепторов, которые избирательно присоединяются к гетерометрическому G-протеину и  $G_{q11}$ , результатом служит активация фосфолипазы C путем гидролиза фосфатидилинозитола 4,5-бифосфата в инозитола 1,4,5-трифосфат ( $IP_3$ ) и 1,2 диацилглицерол (DAG), приводящая к увеличению внутриклеточного кальция ( $Ca^{2+}$ ).  $M_2$ -мускариновые рецепторы, избирательно присоединяясь к G протеину и  $G_{\alpha_{o/i}}$ , противодействуют расслабляющему действию  $\beta_2$ -рецепторов, ингибируя накопление циклического аденозинмонофосфата. Пока неясно, является ли такая активность следствием эффекта на уровне аденилатциклазы либо воздействия на активизированные кальцием калиевые каналы (известные как  $maxi-K$  или каналы BK). Последние соединены с  $\beta_2$ -адренорецепторами через сигнальный протеин  $G_s$  и функционально противоположны активации  $M_2$ -холинорецепторов, связанных передачей

сигналов через протеин  $G_i$  с гладкой мускулатурой дыхательных путей. В результате этого взаимодействия  $M_2$ -холинорецепторы могут вызвать сокращение бронхов либо через аннулирование гиперполяризации, либо блокируя  $\beta_2$ -рецепторы и каналы  $\text{maxi-K}^+$ .

В дополнение к активации фосфолипазы  $C_{\beta 1}$ , приводящей к продукции инозитола-1,4,5-трифосфата, необходимого для выброса внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  из депо, мускариновые рецепторы регулируют сигнальные афферентные пути, вовлекая CD38, циклическую АДФ-рибозу (сADPR) и рианодин-рецепторные каналы, которые играют важную роль в кальциевом гомеостазе. Полагают, что изменение уровня CD38/сADPR значительно нарушает вклад этих рецепторов в растяжимость и сократимость легкого. Начальные исследования показали, что этот путь может быть активизирован выборочно через  $M_2$ -рецепторы, хотя существуют предположения, что  $M_3$ -, а не  $M_2$ -рецепторы связаны с продукцией сADPR. Несколько провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-13, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , способны увеличить экспрессию CD38, АДФ-рибозилциклазную активность и  $\text{Ca}^{2+}$ -реакцию к холинергическим агонистам в гладкой мышце дыхательных путей. Два из изученных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  – усиливают экспрессию  $G_i$ - и  $G_{\alpha_q}$ -протеинов в гладкой мышце бронхов, что увеличивает активность  $\text{Ca}^{2+}$ . Обработка полосок гладкой мышцы дыхательных путей IL-13 или TNF- $\alpha$  в течение определенного времени сопровождается констрикцией в ответ на действие холинергических агонистов (R. Gosens et al., 2006; J.A. Jude et al., 2008).

Показана связь между мускариновыми рецепторами и выбросом гистамина у человека на изолированных бронхах через угнетение тучных клеток, расположенных в слизистой дыхательных путей. Очень важно, что ацетилхолин способен уменьшить высвобождение гистамина через аффинные  $F_{\text{с}\epsilon}$ -рецепторы, активизируя физиологические пути. Существует гипотеза, что подавление мускариновыми рецепторами выброса гистамина отражает исключительно механический феномен, однако это не совсем так. Эндогенный ацетилхолин может стимулировать мускариновые рецепторы, высвобождаясь из эндотелиальных клеток посредством ацетилхолинтрансферазы, и выполнять важную роль в регуляции активности тучных клеток. Обсуждается вопрос о внутриклеточных взаимоотношениях мускариновых рецепторов и секреторного гистамина. Предположительно, активация фосфодиэстеразы C увеличивает содержание внутриклеточного кальция и активизирует GTP-протеин, вызывая выброс гистамина. Следует отметить, что дисфункция парасимпатических рецепторов, осуществ-

ляющих контроль над гладкой мышцей дыхательных путей, может вносить свой вклад в механизм бронхоспазма и при астме, и при ХОБЛ (К.Е. Belmonte, 2005).

Предполагается участие вирус-специфических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в активации холинергических механизмов при астме на фоне дисфункции M<sub>2</sub>-рецепторов (D.J. Adamko et al., 2003; Н. Kanazawa, 2006). Экспериментальным путем установлен факт увеличения синтеза IgE при наличии холинергической гиперреактивности бронхов. В свою очередь медиаторы воспаления – гистамин, серотонин, протеазы, главный базисный белок эозинофилов (МВР), тромбоксан A<sub>2</sub> – усиливают холинергическую нейротрансмиссию в гладких мышцах бронхов и парасимпатическую активность. Кроме того, МВР может вызвать эпителиальное повреждение и повышенную активность афферентных волокон чувствительного нерва (Н. Meurs et al., 2008).

Многие авторы отводят ключевую роль нарушениям, происходящим в адренергической регуляции. Ранее было показано, что при формировании бронхиальной обструкции происходит снижение плотности β-адренорецепторов, их числа, возможен внутренний переход β- в α-рецепторы, уменьшение их чувствительности с увеличением активности α-адренорецепторов (Г.Б. Федосеев, 1995; F. Qing et al., 1997). Кроме того, функциональная активность клеток, которые участвуют в регуляции бронхиальной проходимости, зависит от нарушений в комплексе мембрана-рецептор. Так, например, известно, что при снижении температуры меняются характеристики самой мембраны, увеличивается микровязкость липидов мембраны, изменяются свойства рецепторов. В опытах на мышечной ткани было показано, что при снижении температуры значительно повышается α-адренергическая активность и способность к расширению, тогда как при повышении температуры наблюдается увеличение активности β-адренорецепторов, приводящее к расширению бронхов.

Найдено значительное снижение β-адренергических рецепторов в лимфоцитах периферической крови, альвеолярных макрофагах в фазу обострения заболевания у больных бронхиальной астмой (V.M. Keatings et al., 1997). Имеются сведения, что у 67% больных бронхиальной астмой в крови обнаруживаются аутоантитела к β-адренорецепторам.

Экспериментальным путем обнаружена взаимосвязь между β<sub>2</sub>-адренорецепторами и фосфолипазой С: удаление первичного дилатационного пути заканчивается низкоуровневой регуляцией и увеличением активности констрикторных реакций (Н. Meurs et al., 2001). Имеется динамическое взаимодействие между β-адренорецепторной активностью и G<sub>q</sub>-соединением рецептора,

направленное на констрикцию дыхательных путей. Местные концентрации агонистов для этих рецепторов – такие как ацетилхолин, серотонин, тромбоксан, гистамин, некоторые простагландины и лейкотриены (действующий на цистеиновый лейкотриен-1 рецептор) – увеличены при бронхиальной астме и потенциально – при ХОБЛ (D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005; D.W. McGraw et al., 2007).

Один из механизмов релаксации гладкой мускулатуры бронхов связан с увеличением активности протеинкиназы.  $\beta$ -адренорецепторы через активацию аденилатциклазы повышают концентрацию внутриклеточного цАМФ, который воздействует на протеинкиназу гладкомышечных клеток. Она в свою очередь контролирует вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку и стимулирует его выход из гладкомышечной клетки. Имеются сведения, что  $\beta$ -адренергические рецепторы противодействуют не только активации  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, но также и снижению сенсibilизации к  $\text{Ca}^{2+}$  при сокращении, вызванном метахолином. Прямое действие на  $G_s$ -рецептор является более мощным в  $\text{Ca}^{2+}$ -независимом расслаблении, вызванном  $\beta$ -агонистами (Т. Oguma et al., 2006).

Появляется все больше данных, что при астме существует полиморфизм  $\beta$ -адренорецепторов, способных ингибировать реакции тучных клеток в дыхательных путях человека. Обнаружен целый ряд изменений в гене  $\beta$ -адренорецепторов, которые могут стать причиной неправильной функции рецептора, увеличивать агонистзависимую деградацию рецептора, усугубляя состояние астматиков (Н.В. Васьковский и соавт., 2006).

Помимо классической холинергической и адренергической регуляции бронхомоторного тонуса, существует неадренергическая нехолинергическая (NANC) нервная система, способная сокращать или расслаблять дыхательные пути. Широкое представительство и способность предотвращать и/или полностью купировать бронхоспазм, вызванный многими констрикторами, делают функцию этих нервов важной в регулировании калибра дыхательных путей. Холинергические и нехолинергические парасимпатические проводящие пути, иннервирующие дыхательные пути, независимо регулируются, дисрегуляция любого из них способствует гиперреактивности бронхов.

В последние годы установлено, что оксид азота (NO) может действовать как нейромедиатор и как нитроксидергический нейротрансмиттер. Кроме того, угнетение NO-синтазы усиливает бронхоспазм, вызванный холинергическими рецепторами, не влияя на высвобождение ацетилхолина. NO является функциональным антагонистом, действуя на постсинаптическом уровне. Эндогенный NO способен влиять на исходную бронхиальную гиперреактивность дыхатель-

ных путей через нехолинергические парасимпатические нервы (B.S. Kesler et al., 2002). При воспалении в результате сниженной активности L-аргинина в эпителии дыхательных путей и ингибиторных неадренергических-нехолинергических нервных окончаниях выброс NO уменьшен. Более того, низкая концентрация L-аргинина вызывает формирование высокореактивного проконтрактильного и провоспалительного пероксинитрита (ONOO-), который одновременно с продукцией NO синтезирует суперокисный анион при помощи индуцибельной NO-синтазы. Снижение активности L-аргинина происходит вследствие увеличенной экспрессии фермента L-аргиназы в клетках, потребляющих аргинин, в ответ на выброс T-хелперных цитокинов (интерлейкинов 4 и 13), а также за счет угнетения катионных аминокислотных переносчиков главным базисным белком эозинофилов.

Повышенный метаболизм аргиназы в дыхательных путях может не только поставить под угрозу гомеостаз NO, приводя к гиперреактивности в результате сниженной бронходилатационной способности и усиления воспаления, но также внести свой вклад в ремоделирование дыхательных путей при хроническом заболевании – через NO-независимые пути путем увеличения продукции L-орнитина. Последний является предшественником аргиназы как следствия соединения L-пролина и полиаминов, которые способствуют продукции коллагена и росту мезенхимальных клеток, – например, фибробластов и гладкомышечных клеток. Кроме того, при воздействии аллергена у астматиков отмечается сверхрегуляция экспрессии iNOS, в большей степени в эпителиальных и воспалительных клетках, включая макрофаги, эозинофилы и нейтрофилы, что способствует увеличению сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, повреждению эпителиоцитов и пролонгирует Th2-опосредованную воспалительную реакцию в дыхательных путях (H. Maarsingh et al., 2009).

Нейрогенное воспаление, вовлекающее опосредованные C-волоконными рефлексами, продолжает рассматриваться как причина бронхиальной гиперреактивности не только при бронхиальной астме, но и при ХОБЛ. Описаны немиелинизированные, ноцицептивные C-волокна, участвующие в сенсорной иннервации слизистой оболочки дыхательных путей (T. Taylor-Clark, B.J. Undem, 2006). Окончания чувствительного нерва в эпителии отвечают на возбуждение, генерируя импульсы с выбросом провоспалительных нейропептидов, кальцитонингенсвязанного пептида (CGRP), вещества P и нейрокининов (P.J. Barnes, 2001). Последние обладают мощным вазоактивным действием, вызывая потерю плазмы в капиллярах, расширение сосудов, секрецию слизи и активизацию вос-

палительных клеток, что в совокупности представляет собой нейрогенное воспаление (Q.T. Dinh et al., 2006). Существует мнение, что часть нейрогенной реакции, – например, плазменная трансудация, описанная на крысах, и бронхиальная вазодилатация, описанная на свиньях и собаках, – может быть приписана местному аксон-рефлексу в слизистой оболочке дыхательных путей. Это предполагает, что имеется непрерывный путь чувствительного нерва, который проходит от нервного окончания в эпителии к артериолам и железам, где осуществляется высвобождение нейропептидов. Кроме того, происходит активация тахикининов (вещество P, нейрокинин A, и нейрокинин B), связывающихся с рецепторами нейрокинаина таким образом, чтобы контролировать не только капиллярную проницаемость, тонус гладких мышц дыхательных путей, гиперсекрецию слизи, но и хемотаксис и активацию воспалительных клеток. Наряду с этим, субстанция P способствует выбросу МВР из эозинофилов и вызывает дисфункцию M<sub>2</sub>-холинорецепторов, действуя синергично (С.М. Evans et al., 2000).

Наблюдаемые эффекты, очевидно, зависят от анатомического распределения подтипов рецептора. В настоящее время немного известно о том, как экзогенные стимулы могут дифференцированно стимулировать подтипы рецептора нейрокинаина в легком. Тем не менее существующие механизмы хорошо описаны и лежат в основе патогенеза бронхиальной астмы.

Новые исследования показали важную роль TRPA1 рецептора, относящегося к семейству сенсорных нейронных TRP ионных каналов, в хемочувствительности и воспалении бронхиального дерева. TRPA1, активизированный хлором, активными формами кислорода (Т.Е. Taylor-Clark, В.Ж. Undem, 2010), вредными компонентами дыма (Y.S. Lin et al., 2010) и смога, инициирует раздражение и рефлекторную реакцию дыхательных путей. Вместе с TRPV1, капсаициновым рецептором, чувствительным к механическому и химическому раздражению, он способен вносить существенный вклад в формирование аллергии к химическим веществам, хронического кашля, воспалительного процесса не только при астме, но и ХОБЛ, синдроме реактивной дисфункции дыхательных путей (В.Ф. Bessac, S.-E. Jordt, 2008).

В последнее время активно обсуждается роль сенсорных нейропептидов, локализованных в нервных и эндокринных клетках дыхательных путей человека и животных, которые способны принимать участие в развитии воспаления и формировании гиперреактивности бронхиального дерева. Для исследования изменений, возникающих в кальцитонингенсвязанном пептиде (CGRP) при аллергическом воспалении, и изучения потенциальной роли этого нейропептида в

модуляции реактивности дыхательных путей использовалась модель мыши. Аллергизация через эозинофильное воспаление вызывала увеличение реактивности бронхов, значительное истощение CGRP в нейроэпителиальных телах подслизистых нервных сплетений, без нарушений плотности нервных волокон. Истощение, следовавшее за развитием воспалительной реакции респираторного тракта, предотвращалось введением антиинтерлейкина-5, который блокировал эозинофилию и гиперреактивность бронхов (A. Dakhama et al., 2002).

Нейропептид секретонейрин потенциально вовлечен в перемещение эозинофилов, моноцитов и дендритных клеток. M. Korsgren et al. (2002), изучив биопсию слизистой оболочки носа и лаважной жидкости у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, показали избыток нервов, распределенных главным образом вокруг кровеносных сосудов, подслизистых желез и имеющих секретонейриновую иммунореактивность. Большинство волокон нерва, содержащих везикулярный транспортер ацетилхолина, гидроксилазу тирозина, кальцитонингенсвязанный пептид и вазоактивный интестинальный пептид, были также секретонейрин-иммунореактивны, указывая, что содержание секретонейрина снижено в холинергических, адренергических чувствительных нервах. Выделение аллергена увеличивало содержание секретонейрина в лаважной жидкости, однако его уровень не имел корреляции с эозинофильным катионным белком.

Особая роль отводится нейропептиду центральной нервной системы нейромедину U (NMU), найденному также в других органах, включая желудочно-кишечный тракт и легкие. NMU связан с двумя G-протеин-соединительными рецепторами – NMU-R1 и NMU-R2. Если NMU-R2 локализован в определенной области мозга, то NMU-R1 имеется в различных периферических тканях, включая иммунную систему и гематopoэтические клетки. Последний участвует в воспалении, вызванном тучными клетками и эозинофилами (M. Moriyama et al., 2006).

Существенная роль в формировании и прогрессировании реактивности дыхательных путей принадлежит эпителиальной и эндотелиальной дисфункции. В этом процессе следует признать функциональную важность эпителия дыхательных путей, который служит не только физиологическим барьером между констриктором и гладкой мышцей, но и модулятором бронхоторной реакции, настраиваемой через высвобождение миорелаксирующей субстанции (так называемого эпителий-расслабляющего фактора).

Одним из механизмов может являться нарушение в нитроксидэргических реакциях. Хорошо известно, что сосудорасширяющие средства, содержащие NO – такие как нитроглицерин и натрия нитропруссид – вызывают расслабление изолированной гладкой мышцы дыхательных путей, активизируя гуанилатциклазу и повышая цГМФ. Способность ингалируемого NO вызывать бронхолитический эффект была изучена на животных моделях и человеке. Вдыхание небольших доз NO обладало бронхолитическим эффектом у больных бронхиальной астмой, но не влияло на здоровых людей и больных ХОБЛ. Было показано, что NO может расширять гладкую мускулатуру бронхов без активации гуанилатциклазы, соединяясь с тиолами и образуя нитрозотиолы, которые обладают мощной бронхолитической активностью, независимой от цГМФ. Недавно установлено, что тяжелая бронхиальная астма связана с низким содержанием нитрозотиолов. Эндогенный механизм дефицита последних заключается в быстрой их деградации в легких, что вносит вклад в тяжелый и рефрактерный бронхоспазм.

Имеются данные, что содержание угарного газа (CO) в выдыхаемом воздухе повышено при астме (L.A. Mitchell et al., 2010). Существует гипотеза, что наличие его может играть бронхопротекторную роль, уменьшая гиперреактивность дыхательных путей. Низкая доза CO способна фактически полностью изменить реактивность дыхательных путей в присутствии и отсутствии воспаления дыхательных путей у мышей, что предполагает потенциальную роль CO в модуляции бронхиального тонуса.

Известно, что эндотелины – сильные пептидные медиаторы, оказывающие вазоконстрикторное и бронхоконстрикторное действие. Уровень эндотелина-1 повышен в мокроте больных бронхиальной астмой. Они стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и могут играть определенную роль в хроническом воспалении при бронхиальной астме.

Важное значение имеет сосудистый эндотелиальный фактор роста, его чрезмерная продукция вызывает увеличение сосудистой проницаемости бронхиальной стенки, внося вклад в возникновение гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (H. Kanazawa et al., 2002). Содержание клеток, вырабатывающих сосудистый эндотелиальный фактор роста, значительно увеличено в слизистой оболочке дыхательных путей пациентов с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми.

Несмотря на то, что проводятся многочисленные исследования, касающиеся формирования бронхиальной реактивности при хронических обструктив-

ных заболеваниях легких, ключевые вопросы проблемы остаются открытыми либо существует частичный ответ на них: какие механизмы формируют гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме и ХОБЛ, что является факторами риска и служит первопричиной этих двух заболеваний? Несомненно, и астма, и ХОБЛ – гетерогенные заболевания, в основе которых лежит хроническое воспаление и нарушения, происходящие в бронхомоторной регуляции, причем с утяжелением характера течения могут нивелироваться основные фенотипические различия.

Исследование факторов, принимающих участие в формировании гиперреактивности дыхательных путей, определение роли каждого из них важно для разработки стратегии профилактики и лечения как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. Большинство доказательств основывается на интерпретации перекрестных многоуровневых исследований, включающих как клинический материал, так и патофизиологические экспериментальные работы, что не всегда приемлемо. Существуют определенные этические и экспериментальные ограничения в проведении исследований у человека. Поэтому некоторые патогенетические механизмы установлены путем ассоциативных взаимосвязей, тогда как для клиницистов наиболее важно определение причинно-следственных отношений. Путь формирования и последующий исход, к которому может привести гиперреактивность дыхательных путей у больных с обструктивными заболеваниями легких, до настоящего времени остаются предметом широких дебатов. С точки зрения клинической физиологии, установление причины на ранней стадии заболевания, когда еще можно различить воздействие того или иного фактора на формирование бронхиальной гиперреактивности и по возможности устранить его, должен лежать в основе принятия оптимального врачебного решения.

## **Глава 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И КРИТЕРИИ ЕЕ ОЦЕНКИ**

Повышенная чувствительность и реактивность бронхов встречаются при многих заболеваниях органов дыхания, в том числе и у здоровых людей под влиянием определенных факторов. Гиперреактивность дыхательных путей – облигатный признак бронхиальной астмы, но может сопровождать и другие заболевания органов дыхания.

Прежде чем перейти к изложению основных результатов исследований, остановимся на используемых в нашей работе методических приемах изучения реактивности дыхательных путей и основных смысловых понятиях, вкладываемых в нее.

Большинство исследователей гиперчувствительность дыхательных путей рассматривает как уменьшение порога чувствительности рецепторного аппарата бронхов к любым провокационным веществам, которое может быть зарегистрировано при воздействии их на соответствующие рецепторы (American Thoracic Society, 2000). Ее определяют по минимальной (пороговой) дозе (ПД) вводимого констрикторного вещества, способной вызвать бронхоспастическую реакцию (уменьшение ОФВ<sub>1</sub> на 20 и более процентов), обозначаемому как ПД<sub>20</sub>.

Понятие «реактивность» включает взаимосвязь между силой воздействия и величиной последующей реакции, которая может быть выражена построением кривой доза – реакция. Существует мнение, что интенсивность воспаления тесно связана с чувствительностью дыхательных путей, тогда как реактивность – с толщиной ее стенки (A. Niimi et al., 2003; P.J. Sterk, 2004). В научном мире понятия «гиперреактивность» и «гиперчувствительность» часто объединяют, используя термин «бронхиальная реактивность», обобщая всю совокупность механизмов бронхиального ответа.

Общепринятым стандартом для оценки измененной реактивности дыхательных путей служат фармакологические бронхопровокационные пробы (метахолин и другие холинергические аналоги, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты), что связано с прямым воздействием последних на гладкую мускулатуру бронхов. Однако, несмотря на то, что данные стимулы являются высокочувствительными и высоковоспроизводимыми в верификации синдрома, с их помощью не всегда можно объяснить механизм формирования бронхоспа-

стической реакции. Это дает основание для дальнейших патофизиологических и клинических исследований.

Как правило, в повседневной жизни острая обструкция дыхательных путей сопровождается не только чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры бронхов, но и в большинстве случаев воспалительными изменениями в стенке трахеобронхиального дерева, включающими гиперемию, плазматический экссудат, отек или гиперсекрецию. Последние сами по себе редко приводят к сильному сужению дыхательных путей, но в комбинации с констрикцией гладкой мускулатуры усиливают обструктивную реакцию бронхов.

В этой связи безусловный интерес для исследователей представляет вторая категория бронхиальных стимулов, которые способны опосредованно изменять реактивность дыхательных путей через один или несколько механизмов, включая выброс эндогенных медиаторов и/или задеиствуя центральные либо периферические проводящие нервные пути. Косвенные бронхиальные стимулы – такие как холодный воздух, физическая нагрузка, гипервентиляция, гипо- и гиперосмолярные растворы, маннитол, аденозина монофосфат, брадикинин и другие химические агенты – позволяют конкретизировать влияние того или иного фактора, оценить меру его участия в возникновении бронхоспазма, а также связать с происходящими воспалительными изменениями, кроме того, лучше осуществлять контроль за проводимым лечением.

Среди существующих экзогенных раздражителей, определяющих специфичность формирования и особенности клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей, наиболее универсальными являются физические факторы окружающей среды, которые в клиническом эксперименте способны модулировать реакцию, встречающуюся при естественных условиях жизни человека. При этом весьма значимой представляется роль низкой температуры и высокой влажности как триггеров бронхоконстрикторной реакции при болезнях органов дыхания.

Методика выявления гиперреактивности дыхательных путей на основе оценки их реакции на гипервентиляцию холодным воздухом и дистиллированную воду отличается большей физиологичностью проводимых исследований по сравнению с фармакологическими пробами, а также относительной безопасностью. При этом результат не зависит от подбора дозировки, распределения и задержки веществ в дыхательных путях. Данные пробы высокоэффективны и с точки зрения раннего выявления измененной реактивности дыхательных путей

на естественный раздражитель. Кроме того, они меньше зависят от существующих при использовании фармакологических стимулов анатомо-физиологических проблем, связанных с преимущественным расположением рецепторов, на которые воздействуют триггеры (С. Kotaru et al., 2005). Так, например, большинство холинергических рецепторов, с которыми ассоциирован механизм действия метахолина, располагается в периферических дыхательных путях, что, безусловно, сказывается на структуре получаемой реакции у больных хроническими болезнями органов дыхания, приводя к диспропорции и нарушениям в фармакологическом сцеплении.

### 2.1. Исследование холодовой реактивности дыхательных путей

В основе метода изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) лежит рефлекторное сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей под влиянием раздражения холодовых рецепторов гортани. Для усиления охлаждающего эффекта воздуха дыхание во время проведения пробы осуществляется в форсированном режиме. Поскольку интенсивность эфферентного ответа пропорциональна степени охлаждения поверхности дыхательных путей, важное значение для адекватной количественной оценки наличия и степени бронхиальной гиперреактивности имеет индивидуальное точное дозирование температуры вдыхаемого воздуха и минутного объема вентиляции.

Методика исследования холодовой реактивности дыхательных путей предполагает первичное клиничко-anamнестическое тестирование с последующей объективизацией результатов холодовой бронхопровокационной пробы на основе разработанных количественных критериев. По сути, клиничко-anamнестическое тестирование предназначено для предварительной диагностики клиничческих признаков холодовой гиперреактивности дыхательных путей с целью отбора лиц для проведения пробы ИГХВ. Однако опыт показал, что методика анамнестического тестирования может иметь более широкое назначение как альтернативный способ постановки клиничческого диагноза у пациентов, по разным причинам не имеющих возможности пройти инструментальное исследование. Такой анкетный опрос важен и при оценке динамики заболевания, контроля над ним и коррекции медикаментозной терапии.

Предложенная нами анкета создавалась на основе практического опыта и обзоров мировой литературы по изучению реактивности дыхательных путей. Основная цель заключалась в обобщении данных, выделении основных и второстепенных клиничческих признаков, характеризующих синдром холодовой

гиперреактивности дыхательных путей. Респондентами совместно с исследователем по предварительно составленным вопросам заполнялась анкета, включающая ответы о состоянии больного при воздействии холодного воздуха в натуральных условиях и после проведения острой бронхопровокационной пробы ИГХВ, а также о клинической симптоматике к другим неспецифическим стимулам (физической нагрузке, влажному воздуху, химическим поллютантам и т.д.), аллергологических и профессиональных особенностях здоровья и образа жизни. Все ответы принимались во внимание, но в общий анализ включались лишь при необходимости. После всестороннего обсуждения из 65 вопросов были оставлены те, которые в большей степени имели отношение к воздействию холодного воздуха. Признак распределялся по частоте встречаемости в натуральных и лабораторных условиях, а также по характеру ответа на холодовую бронхопровокацию, при которой каждый симптом оценивался как легкий, умеренный, тяжелый и очень тяжелый, либо как отсутствие жалоб. По анкетным данным были построены таблицы, позволяющие исследовать чувствительность и специфичность каждого индивидуального признака и соотнести его с наличием реакции или отсутствием таковой. Далее он располагался по уровню и степени его значимости.

У больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей было выделено пять основных симптомов, наиболее полно характеризующие их ощущения, два из которых были специфичными для большинства (удушье и/или затруднение дыхания). Другие три (кашель, одышка, боль в грудной клетке) являлись менее специфичными и требовали инструментального подтверждения. Положительная предсказательная ценность для этих симптомов составила 62,5-94%.

Суммируя вышеизложенное, мы обобщили и предложили скрининг-анкету для выявления патологической реакции у человека при воздействии холодного воздуха, которая предполагает ответы на основные и дополнительные вопросы. При наличии симптомов и положительных ответах на три основных вопроса п. 1 (а, б, г) диагноз холодовой гиперреактивности дыхательных путей может быть выставлен клинически. В случае утвердительного ответа на вопросы пунктов 1 (в, д), 4, 5, 6, 7 для подтверждения диагноза необходимо проведение пробы ИГХВ. Некоторые из перечисленных симптомов имеют небольшую клиническую ценность, но о них все-таки следует помнить, чтобы отличить физиологическую адаптивную реакцию организма от патологической реакции на агрессивное воздействие холода.

## СКРИНИНГ-АНКЕТА

1. Отмечаете ли Вы в зимнее время года при выходе из теплого помещения на улицу или наоборот (нужное подчеркнуть):

- а) приступ удушья;
- б) затруднение дыхания (время наступление реакции: сразу, через некоторое время, при незначительной либо значительной физической нагрузке);
- в) одышку (при тяжелой физической нагрузке зимой на улице, при незначительной физической нагрузке зимой на улице);
- г) кашель (сухой, с мокротой, приступообразный);
- д) скованность и боль в грудной клетке (за грудиной);
- е) головную боль;
- ж) слезотечение.

При какой температуре воздуха появляются вышеперечисленные симптомы (\_\_\_\_\_)?

2. Сколько лет беспокоит (\_\_\_\_\_)?

3. На холоде легче дышать носом, ртом? Если ртом, то на протяжении (\_\_\_\_\_) лет.

4. При дыхании носом на холоде появляется:

- а) заложенность;
- б) слизистые выделения;
- в) чихание.

При какой температуре воздуха появляются вышеперечисленные симптомы (\_\_\_\_\_)?

5. Появление реакции со стороны дыхательных путей (затруднение дыхания, кашель, дискомфорт за грудиной) при смене погоды:

- а) усилении ветра;
- б) увеличении влажности (дождь, снег).

6. Появление реакции со стороны дыхательных путей (затруднение дыхания, кашель, дискомфорт за грудиной, заложенности носа) при контакте:

- а) купании в холодной воде;
- б) умывании холодной водой;
- в) нахождении рядом с работающим кондиционером;
- г) употреблении холодной пищи (мороженого, воды и т.д.).

7. Реакция открытых участков тела (руки, лицо) на холодный воздух, холодную воду, при соприкосновении с холодными предметами:

- а) резкое покраснение;
- б) отечность, чувство распирания;
- в) зуд, жжение;
- г) высыпания;
- д) покалывание, боль, онемение дистальных концов пальцев.

Методика проведения пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей проводится путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до  $-20^{\circ}\text{C}$  воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Предлагаемые временные и температурные режимы достаточны для получения адекватного ответа на холодовую бронхопровокацию.

Для приготовления охлажденной воздушной смеси используется генератор холодного воздуха, включенный в работу автоматизированного аппаратно-программного комплекса, имеющего возможность снятия температурных параметров вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, измерения параметров вентилируемой воздушной смеси, сравнения полученных результатов посредством программного обеспечения в режиме on-line (рис. 1).

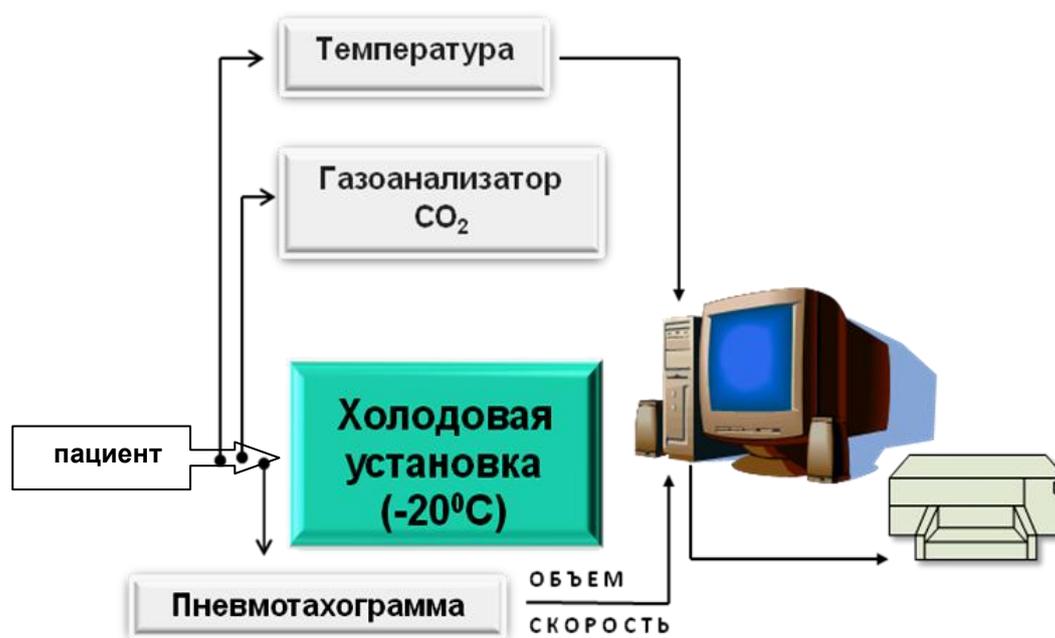


Рис. 1. Автоматизированная система для комбинированной диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Принцип работы аппарата заключается в следующем. В 150-литровом мешке готовится воздушная смесь с повышенной концентрацией  $\text{CO}_2$  (5%). Воздух, обогащенный  $\text{CO}_2$ , поступает из мешка в теплообменник, где происходит его охлаждение до  $-20^{\circ}\text{C}$  и частичное высушивание за счет осаждения влаги на стенках кондиционера.  $\text{PCO}_2$  воздушной смеси поддерживается на изокапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипокапнии. В потоке воздуха у рта располагается температурный датчик, позволяющий непрерывно отслеживать температуру воздуха при дыхании.

Уровень вентиляции при проведении пробы соответствует 60% должной максимальной вентиляции легких (МВЛ), рассчитываемой по формуле:

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

Частота и глубина дыхания подбираются индивидуально каждому пациенту. Частота дыхания задается с помощью метронома, а глубина (дыхательный объем) – на экране осциллоскопа, соединенного с пневмотахографом. При этом обследуемый располагается таким образом, чтобы самостоятельно визуально по амплитуде спирограммы (интегрированной пневмотахограммы) на экране осциллоскопа контролировать глубину дыхания с одновременно навязываемой частотой.

Вентиляционная функция до и после холодовой провокации оценивается по данным кривой «поток – объем» форсированного выдоха (ПОФВ). Рассчитывается разница между абсолютными значениями показателей до и после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ), в процентах от исходной величины. Контрольные исследования выполняются перед началом холодовой провокации и после нее на – 1, 5, 30-й минутах восстановительного периода.

## 2.2. Исследование осмотической реактивности дыхательных путей

Считается, что в основе бронхоспастической реакции к гипоосмолярному раствору лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе за счет изменений в осмолярности, электролитном балансе, высвобождения эндогенных медиаторов, которые приводят к сокращению гладкой мускулатуры и отеку дыхательных путей.

*Методика проведения пробы.* Для оценки реакции дыхательных путей к осмотическому стимулу наиболее простым и доступным методом считается ингаляционная проба с дистиллированной водой. Для генерации аэрозоля используют ультразвуковой ингалятор (например, «Gomex L2», Польша), работающий на полной мощности, средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – до 3 мкм, рабочая емкость сосуда для раствора – 30 мл.

Исследование включает две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Ингаляции проводятся при произвольном спокойном дыхании обследуемого в положении сидя. Пациента с одетым на нос зажимом просят дышать через загубник, присоединенный при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемым раствором. Для первой ингаляции используют стерильный изотонический раствор (0,9%) натрия хлорида, при второй – вводится аэрозоль дистиллированной воды. Объем, температура и уровень рН ингалируемых растворов должны быть стандартизованы для всех исследований.

Измерение параметров функции внешнего дыхания проводится последовательно до и после 3-минутной ингаляции. Вентиляционная функция легких оценивается по данным кривой «поток – объем» форсированного выдоха, рассчитывается разница между их абсолютными значениями до и после провокации в процентах от исходной величины ( $\Delta$ , %). Контрольные исследования выполняются перед началом провокации, после ингаляции изотонического раствора натрия хлорида, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды.

*Критерии оценки бронхопровокационных проб.* В клинической практике важно не только установление факта, но и определение степени выраженности патофизиологических реакций к раздражающему агенту для назначения адекватной терапии, динамического наблюдения за протекающим процессом. Классификационная характеристика неспецифической гиперреактивности дыхательных путей в стандартах Американского торакального общества представлена для метахолинового теста (American Thoracic Society, 2000), прежде всего она опирается на расчетную дозу вводимого вещества, требуемую для верификации бронхоспазма ( $PD_{20}$ ), оперируя понятиями высокой и низкой чувствительности.

Предпринятая нами попытка разработать границы нормы и градации отклонения от нее после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом и провокации гипотоническим раствором отдельно для каждого стимула связана с тем, что до настоящего времени в литературе отсутствуют надежные критерии оценки результатов этих проб. Ранее такие критерии были разработаны для выявления неспецифической реактивности дыхательных путей только при пробе с ацетилхолином (P. Mećić, B. Hradil, 1989).

Большинство исследователей анализирует бронхоконстрикторную реакцию только по динамике  $ОФВ_1$ , считая его интегральным показателем, что не всегда оправдано. Как показали наши исследования, реакция к холодному воздуху и дистиллированной воде может иметь различный по степени выраженности характер на разных уровнях бронхиального дерева. П.П. Горбенко и соавт. (1991) в качестве границ нормы предложили взять диапазон изменений показателей  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $МОС_{50}$ ,  $СОС_{25-75}$  после пробы ИГХВ у здоровых людей, верхний предел которых расширен до границ воспроизводимости. Вместе с тем в клинической практике возникает необходимость не только выявить измененную реактивность дыхательных путей, но и оценить тяжесть состояния пациента. Поэтому использование критериев границ нормы и степени выраженности отклонения от нее показателей бронхиальной проходимости при пробах позво-

ляет не только более точно определить нормальную реакцию дыхательных путей, но и предотвратить гипердиагностику патологических состояний, выделить группы риска и в соответствии с полученными результатами проводить адекватную коррекцию выявленных нарушений.

В основу предложенных нами критериев степенной оценки гиперреактивности дыхательных путей положен расчет количественных значений изменений параметров ПОФВ, полученных в результате пробы и представляющих собой верхние границы доверительных интервалов для средних величин у здоровых лиц (табл. 2, 3).

За диапазон нормы приняты изменения основных показателей ПОФВ, находящиеся в пределах  $M+1,64\sigma$ , где  $M$  – среднее значение показателя, полученное после пробы,  $\sigma$  – его среднее квадратичное отклонение. Отклонение любого из параметров на величину, превышающую установленную границу, следует считать патологическим, при этом статистически значимое изолированное изменение показателей  $MOC_{50}$  и  $MOC_{75}$  также может свидетельствовать о бронхоспазме на уровне дистальных бронхов

Таблица 2

**Границы нормы и степень отклонения от нее параметров ПОФВ  
после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом  
(% от исходных значений)**

Показатель	Изменения			
	отсутствуют	умеренные	значительные	Резкие
Через 1 мин. после провокации				
ΔПОС	менее 13	14-25	26-43	44 и более
ΔФЖЕЛ	« 6	7-10	11-17	17 «
ΔОФВ <sub>1</sub>	« 9	10-19	20-29	30 «
ΔМОС <sub>50</sub>	« 33	34-54	55-83	84 «
ΔМОС <sub>75</sub>	« 40	41-74	75-125	126 «
Через 5 мин. после провокации				
ΔПОС	менее 18	19-33	34-52	53 и более
ΔФЖЕЛ	« 13	14-21	22-34	35 «
ΔОФВ <sub>1</sub>	« 14	15-24	25-39	40 «
ΔМОС <sub>50</sub>	« 30	31-52	53-85	86 «
ΔМОС <sub>75</sub>	« 60	61-124	125-210	211 «
Через 30 мин. после провокации				
ΔПОС	« 13	14-24	25-39	40 «
ΔФЖЕЛ	« 5	6-8	9-12	13 «
ΔОФВ <sub>1</sub>	« 9	10-19	20-30	31 «
ΔМОС <sub>50</sub>	« 30	31-55	56-95	96 «
ΔМОС <sub>75</sub>	« 45	46-89	90-150	151 «

Таблица 3

**Границы нормы и степень отклонения от нормы параметров ПОФВ после ингаляции дистиллированной водой (% от исходных значений)**

Показатель	Изменения			
	отсутствуют	умеренные	значительные	резкие
Через 1 мин. после провокации				
$\Delta$ ФЖЕЛ	менее 5	5-9	9-15	15 и более
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	« 6	6-11	11-16	16 «
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	« 6	6-10	10-15	15 «
$\Delta$ ПОС	« 16	16-26	26-42	42 «
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	« 16	16-27	27-42	42 «
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	« 26	27-43	43-68	68 «
$\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>	« 15	15-25	25-40	40 «
Через 5 мин. после провокации				
$\Delta$ ФЖЕЛ	менее 5	5-10	19-16	16 «
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	« 8	8-15	15-24	24 «
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	« 8	8-13	13-21	21 «
$\Delta$ ПОС	« 19	19-30	30-48	48 «
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	« 26	26-46	46-76	76 «
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	« 35	35-62	62-101	101 «
$\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>	« 24	24-44	44-73	73 «

Для создания шкалы степенной оценки измененной реактивности дыхательных путей использовано среднее статистическое отклонение в интервале  $1,65\sigma-5\sigma$ : распределение в интервале  $1,65\sigma-3\sigma$  от среднего значения отнесено к умеренной степени гиперреактивности дыхательных путей,  $3\sigma-5\sigma$  – к значительной, свыше  $5\sigma$  – к резкой степени нарушений. Проба считается положительной при отклонении параметров за установленные пределы.

Предложенный нами способ оценки тяжести состояния предполагает знание и понимание основных патофизиологических механизмов формирования гиперреактивности дыхательных путей. Поскольку выраженность гиперреактивности дыхательных путей тесно связана не только с тяжестью заболевания, но и с другими важными переменными – такими как вариабельность, улучшение либо восстановление бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>) после проведенной медикаментозной терапии, сопутствующая патология, могущие приводить к гипо- и гипердиагностике, то основным диагностическим моментом является правильная интерпретация полученных во время исследования результатов.

### **Глава 3. РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

#### **3.1. Влияние холода на дыхательную систему человека**

Продолжительное пребывание в среде с низкими температурами неизбежно сопровождается напряжением всех регуляторных систем. Наиболее уязвимыми вследствие особенностей своего строения и открытости по отношению к воздействию холодного воздуха являются органы дыхания. В результате действия холода происходит качественная вентиляторная перестройка: ограничение дыхательного объема, повышение остаточной емкости легких (Г.С. Шишкин и соавт., 1998), снижение потребления кислорода и эффективности дыхания (Т.В. Козырева и соавт., 1998). Острое охлаждение подразумевает конкурентное взаимоотношение между защитой дыхательных путей от холодового поражения и необходимостью усиления газотранспортной функции легких в связи с усилением теплопродукции. Следствие этих изменений – морфофункциональная перестройка респираторного тракта, направленная на адаптацию к ухудшающимся условиям газообмена.

Одним из важнейших условий нормального функционирования дыхательной системы человека служит поддержание термознергетического гомеостаза легких, который обеспечивается адекватным кондиционированием вентилируемого воздуха.

##### ***3.1.1. Термознергетический гомеостаз легких***

При вдыхании воздуха, не полностью насыщенного водяными парами и ниже температуры тела, происходит охлаждение дыхательных путей вследствие передачи тепла от стенки воздуху по градиенту температур, а также вследствие испарения воды с поверхности слизистой. При выдохе наблюдается обратный процесс, в ходе которого полностью кондиционированный воздух отдает тепло ранее охлажденной во время вдоха стенке дыхательных путей. Вследствие конденсации влаги на поверхности слизистой последняя также нагревается. Таким образом, при выдохе происходит частичное восстановление респираторных теплопотерь, возникающих во время вдоха.

Протяженность дыхательных путей, на которых осуществляется этот процесс тепломассообмена, варьирует в зависимости от физических характеристик вдыхаемого воздуха, уровня вентиляции и морфофункциональных осо-

бенностей стенки дыхательных путей. Последнее обстоятельство особенно важно в условиях респираторной патологии, поскольку параллельно синхронизированному с дыханием циклическому процессу тепломассобмена между воздухом и слизистой дыхательных путей осуществляется постоянный процесс теплопередачи от ядра тела к стенке дыхательных путей, от ее глубоких слоев – к поверхностным. Основным источником тепла для этого служит во внегрудных внелегочных дыхательных путях бронхиальное кровообращение, во внутрилегочных – гемодинамика в малом круге.

Количественные соотношения тепло- и влагообмена определяются характеристиками вдыхаемого воздуха и морфофункциональным состоянием стенки дыхательных путей.

Расчеты В.И. Русанова (1989) показывают, что теплотери органами дыхания человека, находящегося в покое, составляют существенную долю в общем тепловом балансе. При температуре воздуха от  $-70$  до  $0^{\circ}\text{C}$  и любой влажности воздуха теплотери составляют 29,9-17,2%. Опыты на животных позволили установить, что на холоде снижение респираторных потерь тепла происходит путем уменьшения температуры выдыхаемого воздуха и вентиляции мертвого пространства (L.A. Diesel et al., 1990). Следовательно, теплообменная функция дыхательных путей обеспечивает поддержание теплового баланса организма, в частности дыхательной системы.

Малая удельная теплоемкость и плотность воздуха дают возможность быстрых изменений его температуры в турбулентностях потока в верхних дыхательных путях. Доказано, что у млекопитающих, благодаря своеобразному строению носа, при спокойном дыхании, а также при дыхании во время умеренных нагрузок вполне достаточно времени для полного кондиционирования воздуха в верхних дыхательных путях (R.C. Schroter, N.V. Watkins, 1989). Сужение дыхательных путей увеличивает эффективное время теплообмена, несмотря на уменьшение постоянной времени. Интересно, что различия в площади теплообменной поверхности носа у различных видов млекопитающих не оказывают существенного влияния на эффективность теплообмена.

Экспериментальным путем установлено, что во время гипервентиляции холодным воздухом температура стенки дыхательных путей на  $2^{\circ}\text{C}$  выше, чем при гипервентиляции теплым сухим воздухом (D. Ray et al., 1987). Вдыхание теплого, но сухого воздуха вызывает охлаждение дыхательных путей благодаря потере тепла на испарение, тогда как при вдыхании холодного воздуха возрастают кондуктивные теплотери, составляющие до 62,8% респираторных теп-

лопотерь (Т.Н. Lee, S.D. Anderson, 1985). При этом на изменение температуры воздуха в просвете дыхательных путей влияют объем воздуха, длительность его пребывания, а также скорость потока воздуха (J. Solway et al., 1985).

При исследовании респираторных теплопотерь во время работы при различных условиях окружающей среды обнаружены незначительные колебания температуры выдыхаемого воздуха (J.V. Cain et al., 1990). При температуре атмосферного воздуха  $-40^{\circ}\text{C}$  она не опускается ниже  $28^{\circ}\text{C}$ , а выдыхаемый воздух почти полностью насыщен водяными парами даже в экстремально низкой по температуре среде. Теплопотери с дыханием составляют 25-30% основного обмена в покое и 15-20% – при нагрузке.

Изучение кондиционирующей функции легких человека проводилось путем прямого измерения температуры воздуха при его пассаже по трахеобронхиальному дереву и путем регистрации температуры выдыхаемого воздуха у рта и у носа пациента. Попытки прямого измерения динамики температуры вдыхаемого воздуха до настоящего времени наталкиваются на методические проблемы, связанные с миниатюризацией датчиков температуры с сохранением неизменных условий вентиляции легких. Первые внутрибронхиальные пневмометрические исследования были проведены Р. Cole (1954), S. Ingelstedt (1956), которые показали значительные кондиционирующие возможности верхних дыхательных путей. Основные научные результаты получены в 1982-1990 гг. группой E.R. McFadden. Благодаря разработанному устройству ими проведено температурное картирование верхних дыхательных путей при различных уровнях вентиляции и физических характеристиках вдыхаемого воздуха. Пациенту посредством фибробронхоскопа вводился пластиковый катетер с смонтированными в него миниатюрными термодатчиками, которые позволяли регистрировать температуру вентилируемого воздуха. Однако конструктивные особенности разработанного устройства не исключали прижатия термисторов к стенке дыхательных путей и получения в связи с этим артефактных данных.

Другой подход заключается в измерении температуры и объема выдыхаемого воздуха, а на этой основе – расчета респираторных теплотрат на согревание воздуха. Для этого был разработан и неоднократно усовершенствовался пневмокалориметр (Ф.Т. Агарков, С.Ф. Агарков, 1985). Однако выбранный авторами способ оценки респираторного теплообмена не мог полностью удовлетворить физиологов и клиницистов, поскольку для функционирования респираторной системы важна не величина теплотрат на согревание воздуха, а степень охлаждения слизистой дыхательных путей, которая и определяет патофизиоло-

гические последствия нарушений респираторного теплообмена. В этом смысле нет необходимости проводить трудоемкую операцию расчета респираторных теплопотерь, тем более, что практически невозможно учесть их часть, связанную с увлажнением воздуха. О степени же охлаждения слизистой можно судить прямо по динамике температуры вдыхаемого воздуха в просвете дыхательных путей либо путем регистрации последней у рта и у носа пациента.

Проведенные ранее прямые измерения температуры воздуха в глотке показали, что у здоровых людей при носовом дыхании она не более чем на 2°C отличается от температуры тела, независимо от температуры атмосферного воздуха (Б.М. Сагалович, 1956; P. Cole, 1954; S. Ingelstedt, 1956). Регуляция кондиционирующей способности носа происходит рефлекторным путем, благодаря раздражению чувствительных окончаний тройничного нерва холодным воздухом, передаче нервного импульса центрам в продолговатом мозгу и его переключению на парасимпатические центры (В.А. Буков, Р.А. Фельбербаум, 1980; М.С. Плужников и соавт., 1984; S. Ingelstedt, 1970). Рефлекторным ответом является расширение и заполнение кровью кавернозной ткани носовых раковин, благодаря чему меняется площадь поперечного сечения и объем носовых ходов (Y. Takagi et al., 1969; S. Mohan, R. Eccles, 1989), что приводит к изменению площади поверхности теплообмена, а также аэродинамики. Дополнительным источником тепла для вдыхаемого воздуха служит смешивание его с согретым воздухом мертвого пространства верхних дыхательных путей. Существенную роль в этом отводят воздухообмену в околоносовых пазухах (P. Darko, 1991). В ротовой полости регуляция процесса кондиционирования воздуха в определенной, хотя и не в полной мере, может происходить за счет положения небной занавески и надгортанника.

Сам процесс согревания вдыхаемого носом воздуха осуществляется путем передачи тепла с поверхности слизистой. Малая удельная теплоемкость и плотность воздуха дают возможность быстрых изменений его температуры в завихрениях и турбулентностях потока в верхних дыхательных путях. Одновременно идет увлажнение вдыхаемого воздуха за счет испарения влаги из слоя секрета, покрывающего респираторный тракт. В ходе этого процесса происходит охлаждение дыхательных путей в результате конвекции и испарения. При выдохе часть испаряемой воды конденсируется на поверхности дыхательных путей и часть тепла возвращается слизистой (D.C. Jackson, K. Schmidt-Nielsen, 1964). Эффект этих обменов приводит к потере тепла и воды в респираторном тракте. Как указывают L.M. Hanna et al. (1986), большое значение приобретает

распределение температуры крови в стенке дыхательных путей, общее поперечное сечение и периметр носовой полости. На математической модели они показали, что воздух в момент, предшествующий выдоху, очень близок по температуре крови в носу и полностью насыщен водяными парами. R. Farley et al. (1987), измеряя температуру на шести уровнях дыхательных путей при спокойном носовом дыхании, доказали, что зона от носа до глотки является первичным кондиционером воздуха.

Передача тепла и воды – постоянный продольно распределенный процесс, который возникает на любом уровне дыхательных путей и на таком протяжении, на котором имеется температурный градиент между воздухом и слизистой. Расстояние, на которое не полностью кондиционированный воздух может проникать в бронхи, в настоящее время остается предметом дискуссий.

Путем моделирования стационарного тепломассообмена в респираторном тракте Н.А. Беляков и соавт. (1988) рассчитали, что при объемной скорости потока воздуха  $10^3$  см<sup>3</sup>/с уровень полного насыщения и согревания вдыхаемого воздуха находится в области 10-12 генерации бронхиального дерева. Вклад каждой части дыхательных путей в кондиционирование вдыхаемого воздуха зависит от состояния вдыхаемого воздуха и паттерна дыхания, в частности от скорости потока. Подсчитано, что при спокойном дыхании 80% общих респираторных тепло- и влагопотерь за дыхательный цикл происходит проксимальнее голосовой щели. При увеличении уровня вентиляции указанные потери снижаются до 60%. Наибольший средний градиент температур между стенкой и воздухом существует при более высоких уровнях вентиляции в пределах верхних внутригрудных дыхательных путей: при 80 л/мин. – 4,15°C, при 30 л/мин. – 0,71°C (E.P. Ingenito et al., 1987). По данным J. Solway et al. (1985), общий коэффициент респираторного теплообмена между газом и стенкой с увеличением скорости возрастает до 0,9.

Первое температурное картирование дыхательных путей на основе прямого измерения температуры воздуха в 6 точках от трахеи до субсегментарных бронхов у 6 здоровых людей показало, что при спокойном дыхании окружающим воздухом температура в верхней части трахеи составляла в среднем 32,0°C, в субсегментарных бронхах – 35,5°C (E.R. McFadden et al., 1985). При увеличении вентиляции температура воздуха в просвете дыхательных путей прогрессивно уменьшалась, а при гипервентиляции холодным воздухом достигала 20,5 и 31,6°C – соответственно в проксимальных и дистальных дыхатель-

ных путях. Однако исследования были проведены без учета фазы дыхательного цикла и требовали дальнейшей конкретизации.

Более детальная регистрация температуры поступающего в дыхательные пути воздуха у здоровых (до устья сегментарного бронха) выполнена в 1988-2000 гг. Ю.М. Перельманом, В.А.Лысаком. Были выявлены общие закономерности теплообмена (табл. 4), которые сводятся к трем основным положениям:

1. Основное согревание воздуха происходит до его поступления в трахею.
2. По мере продвижения по трахеобронхиальному дереву респираторные модуляции температуры воздуха в просвете дыхательных путей уменьшаются, минимум отмечается на уровне сегментарных бронхов.
3. Средняя температура воздуха на выдохе постепенно снижается в направлении проксимальных дыхательных путей за счет последних порций поступившего во время вдоха воздуха, а также благодаря постепенному уменьшению температуры стенки дыхательных путей.

Таблица 4

**Температура воздуха (°С) в просвете неизмененных дыхательных путей при дыхании воздухом с температурой +20°С**

Уровень измерений	Фаза дыхания	Тип дыхания	
		Через рот	Через нос
Ротоглотка	Вдох	30,8±0,40	33,0±0,51
	Выдох	34,9±0,15	35,3±0,21
Гортань	Вдох	32,3±0,45	33,9±0,42
	Выдох	35,3±0,12	35,8±0,17
Бифуркация трахеи	Вдох	34,0±0,20	34,8±0,22
	Выдох	35,9±0,16	36,0±0,13
Устье сегментарного бронха	Вдох	-	35,7±0,15
	Выдох	-	36,4±0,12

Несмотря на то, что во всех точках измерений в просвете дыхательных путей имелась тенденция к систематически более низким температурам воздуха в конце выдоха при ротовом дыхании, температура выдыхаемого воздуха ( $T^{\circ}\text{выд}$ ), измеренная у рта и у носа, достоверно не различалась (соответственно  $32,7\pm 0,19$  и  $32,6\pm 0,32^{\circ}\text{C}$ ,  $p>0,05$ ) благодаря дополнительной теплоотдаче воздуха к слизистой в носовой полости, а также за счет особенностей паттерна носового дыхания с его аэродинамикой. Абсолютная продолжительность выдоха при носовом дыхании была достоверно выше, чем при дыхании ртом (соответственно  $1,55\pm 0,15$  и  $1,16\pm 0,12$  с,  $p<0,05$ ), что увеличивало длительность контакта выдыхаемого воздуха с охлажденной во время предшествующего вдоха сли-

зистой. Аналогичное значение имело уменьшение максимальной скорости выдоха до  $0,34 \pm 0,48$  л/с по сравнению с  $0,48 \pm 0,03$  л/с ( $p < 0,01$ ) при выдохе через рот. Роль скоростей потока в динамике теплообмена подтверждается корреляцией максимальной скорости выдоха через нос с  $T^{\circ}$ выд ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

Нами обнаружена прямая линейная зависимость градиента температур выдыхаемого через нос воздуха с носовым сопротивлением потоку ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ), а также физическими характеристиками вдыхаемого воздуха: температурой ( $r=0,69$ ,  $p < 0,05$ ) и относительной влажностью ( $r=0,60$ ,  $p < 0,05$ ).

С одной стороны, увеличение скорости способствует возрастанию температуры выдыхаемого воздуха, с другой стороны, повышенная турбулизация усиливает испарение воды с поверхности слизистой и охлаждение последней. Очевидно, для здоровых лиц это не столь важно, так как они имеют высокий уровень собственной теплопродукции, адекватный теплообмену, что подтверждается связью температуры выдыхаемого носом воздуха и температуры тела ( $r=0,79$ ;  $p < 0,01$ ). Аналогичные зависимости обнаружены и при дыхании ртом.

Дополнительная информация о влиянии аэродинамических факторов и объемно-временных параметров дыхательного цикла на респираторный теплообмен у здоровых людей была получена при использовании респираторных нагрузок в виде выполнения маневров ЖЕЛ, ФЖЕЛ и задержки дыхания на высоте максимального вдоха во время дыхания ртом и носом (табл. 5).

Таблица 5

#### Температура вентилируемого воздуха у здоровых при выполнении дыхательных нагрузок

Тип дыхания	Маневры			p <sub>1</sub>
	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	Задержка дыхания	
Носом	$34,30 \pm 0,22$	$33,85 \pm 0,28$ $p < 0,01$	$34,53 \pm 0,20$ $p < 0,01$	$< 0,001$
Ртом	$33,92 \pm 0,26$	$33,36 \pm 0,36$ $p < 0,05$	$34,41 \pm 0,28$ $p < 0,05$	$< 0,001$

*Примечание:* p – уровень значимости различий в сравнении с маневром ЖЕЛ; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между маневром ФЖЕЛ и задержкой дыхания.

При всех респираторных маневрах температура выдыхаемого воздуха была достоверно выше, чем при спокойном дыхании. Наиболее высокие значения получены в конце выдоха после 10-секундной задержки дыхания на высоте максимального вдоха. Несмотря на более высокие максимальные скорости потока и глубину дыхания при дыхании ртом, температура выдыхаемого воздуха по сравнению с носовым дыханием существенно не различалась.

Необходимо отметить, что даже после задержки дыхания температура выдыхаемого носом воздуха оставалась на  $2^{\circ}\text{C}$  ниже температуры тела, но имела высокую степень корреляции с ней при всех маневрах ( $r=0,60\div 0,77$ ).

Подводя итог вышесказанному, следует указать, что у здоровых лиц поддержание термоэнергетического гомеостаза легких зависит прежде всего от объема, температуры и влажности вдыхаемого воздуха, аэродинамики в дыхательных путях (скорости потока, степени турбулентности, объема согреваемого воздуха), морфофункциональных особенностей слизистой оболочки. В ответ на это происходит качественная перестройка дыхания.

Заболевания дыхательных путей приводят к изменениям респираторных тепло- и влагопотерь, что имеет непосредственное отношение к ряду патофизиологических явлений, в частности к реактивности дыхательных путей, резистентности слизистой и пр. По данным С.Ф. Агаркова (1999), у 67% обследованных больных хроническим бронхитом имеется недостаточность кондиционирующей функции дыхательного аппарата, выявляемая по пневмокалориметрическому индексу и градиенту температур так называемого «альвеолярного» воздуха. Автор показал, что частота случаев недостаточности кондиционирующей функции возрастает по мере формирования дыхательной недостаточности. Отметим попутно, что попытки оценить температуру альвеолярного воздуха во время выдоха у рта или у носа пациента не имеют смысла, поскольку она снижается при пассаже альвеолярных порций воздуха за счет интенсивного теплообмена с охлажденной во время вдоха стенкой дыхательных путей.

Как показали наши исследования, у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ процесс согревания вдыхаемого воздуха существенно нарушается. В табл. 6 представлены данные бронхотермометрии у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ, зарегистрированные на различных уровнях дыхательных путей при дыхании воздухом комнатной температуры. Абсолютные температуры воздуха при дыхании носом были на уровне голосовых связок, при вдохе на  $0,5-0,7^{\circ}\text{C}$  ниже, чем в контрольной группе, на уровне бифуркации трахеи – на  $0,5-0,8^{\circ}\text{C}$ .

Статистически значимые различия в температуре выдыхаемого воздуха между здоровыми лицами и больными хроническим бронхитом и ХОБЛ начали появляться дистальнее уровня гортани. Показательно, что у больных недостаточное по сравнению со здоровыми согревание вдыхаемого воздуха выявлено даже при вдыхании воздуха комнатной температуры. Важно отметить, что падение температуры воздуха при ротовом дыхании у больных хроническим

бронхитом и ХОБЛ значительно более выражено, чем при носовом. Очевидно, дыхание через нос – важный фактор компенсации нарушений кондиционирования в нижележащих дыхательных путях при хроническом бронхите и ХОБЛ.

Таблица 6

**Температура воздуха (°С) в просвете дыхательных путей у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ при дыхании воздухом с температурой +20°С**

Уровень измерений	Фаза дыхания	Тип дыхания	
		Через рот	Через нос
Ротоглотка	Вдох	30,7±0,50	32,5±0,24
	Выдох	34,5±0,22	34,8±0,14
Гортань	Вдох	31,6±0,41	33,3±0,25
	Выдох	35,0±0,15	35,2±0,13*
Бифуркация трахеи	Вдох	33,1±0,27*	34,0±0,21*
	Выдох	35,4±0,11*	35,5±0,12*
Устье сегментарного бронха	Вдох	-	35,1±0,26*
	Выдох	-	35,9±0,18*

Примечание: \* – различия со здоровыми людьми достоверны.

На рис. 2 представлены различия в респираторных модуляциях температуры воздуха в просвете дыхательных путей на уровне сегментарного бронха у здорового человека и у больных хроническим бронхитом. При различных по частоте паттернах дыхания амплитуда термограмм у больных остается существенно более высокой, а абсолютные значения температур более низкими, чем у здоровых людей.

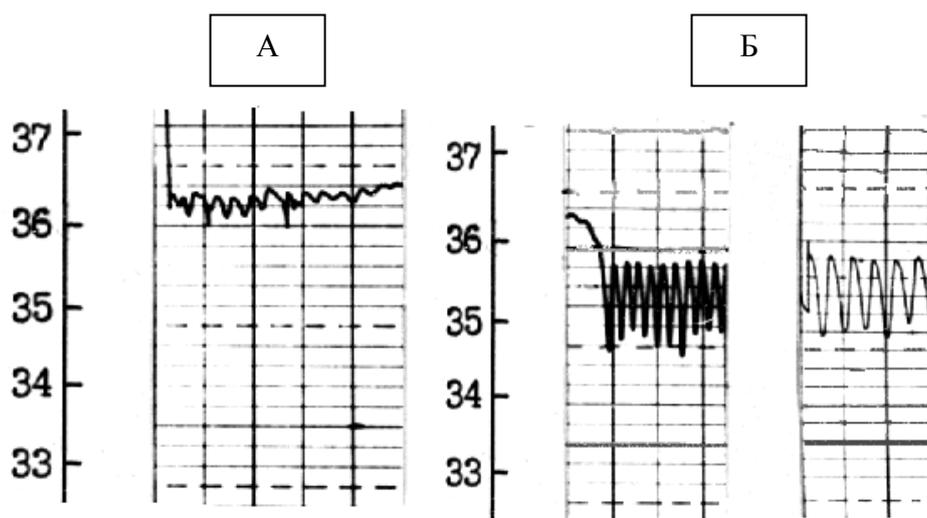


Рис. 2. Термограммы, зарегистрированные в просвете сегментарного бронха у здорового человека (А) и больных хроническим бронхитом (Б) при дыхании воздухом с температурой ±25°С.

Дополнительные доказательства нарушений респираторного теплообмена у больных хроническим бронхитом получены нами при оценке температуры выдыхаемого воздуха у рта и у носа пациентов (табл. 7).

Таблица 7

### Температура (°С) вентилируемого воздуха при спокойном дыхании

Показатель	Тип дыхания	Хронический необструктивный бронхит	ХОБЛ
T°вд (°С)	Через нос	23,6±0,82 p<0,05	23,2±0,52 p<0,001
	Через рот	22,5±0,68** p<0,05	22,3±0,63 p<0,01
T°выд (°С)	Через нос	31,0±0,53 p<0,05	31,4±0,25 p<0,01
	Через рот	32,5±0,15**	32,3±0,17*
ΔT° (°С)	Через нос	7,4±0,48	8,2±0,39 p<0,05
	Через рот	10,2±0,73*** p<0,05	10,0±0,59* p<0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий в сравнении со здоровыми; звездочкой отмечены различия при дыхании носом и ртом (\* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001).

Уже в комфортных условиях температура выдыхаемого носом воздуха у больных достоверно ниже, чем у здоровых людей. Нарушения респираторного теплообмена при носовом типе дыхания связаны с тем, что у половины обследованных нами больных хроническим бронхитом имелись патологические изменения в носовой полости. По данным С.И. Овчаренко и соавт. (1996), у 63,6% больных хроническим бронхитом отмечается аллергическая риносинусопатия. Как было показано Б.М. Сагаловичем (1967), ламинарность движения воздуха в верхних дыхательных путях неустойчива, уже при небольших скоростях (небольшом ускорении) движение воздушного потока становится турбулентным. Если происходит присоединение патологии верхних дыхательных путей, то движение воздуха принимает турбулентный характер даже при спокойном дыхании, что существенно отражается на скорости респираторного теплообмена.

Помимо того, любые патологические процессы в носовой полости и придаточных пазухах сопровождаются нарушениями кровоснабжения стенки дыхательных путей. Вследствие изменений эндоназального кровотока и сдвигов в соотношении сосудистых слоев поверхностного микроциркуляторного сплетения носовая полость частично утрачивает свою калориферную функцию, что снижает теплоотдачу, это сопровождается понижением температуры выдыхаемого воздуха. Среди нейрогенных механизмов сосудистых нарушений следует

отметить активацию симпатической нервной системы, главным образом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, способствующих стойкому сужению кровеносных сосудов, уменьшению притока крови и снижению теплообменной функции носа.

Нами не обнаружено достоверных различий в температуре воздуха в просвете дыхательных путей и выдыхаемого воздуха в группах больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ, хотя тенденция к такому снижению прослеживается по мере формирования обструкции. Вместе с тем и у здоровых людей и у больных хроническим необструктивным бронхитом выявлена коррелятивная связь между  $T^{\circ}$ выд и величиной сопротивления дыхательных путей, соответственно с носовым – при носовом дыхании и с бронхиальным – при дыхании через рот. У больных ХОБЛ подобная взаимосвязь исчезала, что свидетельствовало о преобладающем влиянии на параметры теплообмена иных факторов, связанных с изменениями в самой стенке дыхательных путей.

Непосредственное участие паттерна дыхания в формировании термодинамических характеристик потока воздуха и у здоровых и у больных хроническим бронхитом подтверждается наличием многочисленных корреляций  $T^{\circ}$ выд с дыхательным объемом и скоростными параметрами дыхания. Обратная корреляция с остаточным объемом легких указывает на взаимосвязь степени воздухонаполненности легких с процессом кондиционирования. Г.С. Шишкин и соавт. (1998) полагают, что увеличение воздухонаполненности легких при действии низких температур обусловлено необходимостью усиления терморазведения для поддержания температурного гомеостаза легких. В пользу этого предположения свидетельствует уменьшение анатомического мертвого пространства пропорционально увеличению обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ.

При выполнении максимальных респираторных маневров (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, задержка дыхания) обнаружено достоверное снижение температуры выдыхаемого воздуха в группах больных по сравнению со здоровыми (табл. 8). Наименьшие значения, полученные при форсированном дыхании, по всей видимости, связаны с возрастающей неравномерностью вентиляции, приводящей к увеличению затрат на восстановление тепла и воды в слизистой оболочке. Нарастание обструкции и в связи с этим уменьшение скоростных показателей выдоха приводило к снижению температуры выдыхаемого воздуха за счет усиления теплообмена с ранее охлажденной стенкой дыхательных путей. С другой стороны, поток воздуха становился ламинарным, что снижало локальную скорость теплообмена в пристеночной области.

Таблица 8

**Температура (°С) вентилируемого воздуха при выполнении  
дыхательных маневров**

Группа	Тип дыхания	Маневр		
		ЖЕЛ	ФЖЕЛ	Задержка дыхания
Хронический необструктивный бронхит	Через нос	33,1±0,38 p<0,05	33,0±0,32	33,4±0,35 p<0,01
	Через рот	33,5±0,18	33,1±0,22	34,0±0,19
ХОБЛ	Через нос	33,1±0,17 p<0,001	32,8±0,15 p<0,01	33,8±0,13 p<0,01
	Через рот	33,3±0,19 p<0,05	32,6±0,18	33,5±0,21 p<0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий в сравнении со здоровыми лицами.

Очевидно, что скорость теплообмена между воздухом и стенкой дыхательных путей при форсировании дыхания при хроническом бронхите становится неадекватно низкой, вероятно, за счет гиперсекреции, отека и изменений бронхиального кровотока. Следовательно, применение простых нагрузочных тестов может оказаться полезным для диагностики скрытых нарушений кондиционирующей функции легких.

Подтверждением истощения резервных возможностей дыхательной системы в поддержании должного уровня респираторного теплообмена служит и отсутствие дополнительного повышения температуры выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ при 10-секундной задержке дыхания, которое наблюдалось у здоровых и больных хроническим необструктивным бронхитом. Модельные расчеты показывают, что увеличение пласта бронхиальной слизи (от 50 до 100μ) и уменьшение теплопроводности ткани (от 0,09 до  $1,19 \times 10^{-3}$  cal/cm·s·°K) за счет увеличения толщины мышечного слоя бронхов приводят к уменьшению чистого потока тепла до 15% (M.Hanna et al., 1986).

В условиях термической нагрузки в связи с неадекватностью бронхиального кровотока, о чем свидетельствуют результаты исследования при однократных максимальных респираторных маневрах, у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ несомненно должна возрастать роль теплообменной функции легочного кровотока. Очевидно, включение компенсаторных реакций малого круга кровообращения и обеспечивает у больных ХОБЛ поддержание нового уровня температурного гомеостаза, благодаря чему у них при спокойном дыхании значения температур воздуха в просвете внутрилегочных дыхательных путей достоверно не отличались от таковых у больных хроническим необструктивным бронхитом.

### 3.1.2. Холодовая реактивность дыхательных путей

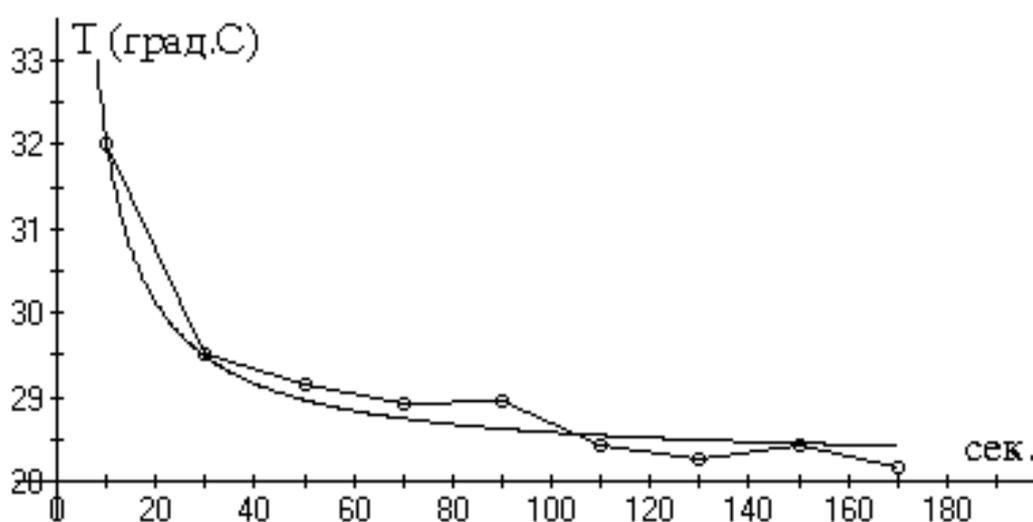
*Роль респираторного теплообмена.* Наиболее ценную информацию, наряду с прямым измерением температуры в просвете дыхательных путей, дает оценка термодинамики выдыхаемого воздуха в процессе ИГХВ. Она позволяет выявить качественные отличия в характере падения температуры выдыхаемого воздуха и, соответственно, вовлечении кондиционирующих резервов при наличии хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Сочетанная вентиляционная и термическая нагрузка обеспечивает наиболее раннюю диагностику скрытых дефектов кондиционирования.

Изучение кондиционирующих возможностей аппарата дыхания на протяжении провокации холодным воздухом свидетельствует о существенных различиях в характере теплообмена у здоровых и больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, особенности которого проявляются с первых секунд ингаляции.

Следует отметить, что у здоровых лиц имеются высокие резервные возможности аппарата дыхания в поддержании температурного гомеостаза легких (рис. 3). Падение температуры выдыхаемого воздуха в течение ИГХВ хорошо аппроксимируется гиперболической кривой вида:

$$T^{\text{выд}} (\text{°C}) = 38,6/T (c) + 28,2,$$

где  $T$  – длительность гипервентиляции.



*Рис. 3.* Динамика температуры выдыхаемого воздуха у здоровых людей в течение изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Непрерывная линия – аппроксимированная гиперболой зависимость температуры от длительности гипервентиляции, кружками обозначены фактически зарегистрированные средние значения температуры.

На рис. 3 хорошо видно, у здоровых лиц в первые 30 сек гипервентиляции наблюдается резкое падение температуры выдыхаемого воздуха, которое составляет около 65% ( $2,6^{\circ}\text{C}$ ) от общего ее снижения за время пробы, причем отмечается прямая связь между этими двумя значениями ( $r=0,83$ ,  $p<0,01$ ). Дальнейшее снижение температуры в последующие 2,5 мин. ИГХВ существенно менее выражено ( $1,4^{\circ}\text{C}$ ). Как оказалось, наибольшее воздействие на величину температуры выдыхаемого воздуха к концу бронхопровокации оказывает максимальная скорость воздушного потока при выдохе ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ).

Обнаруженное нами 30-секундное падение температуры выдыхаемого воздуха в начале провокации связано в первую очередь с временным дисбалансом между температурой поступающего в дыхательные пути воздуха и пристеночной температурой за счет кратковременного спазма бронхиальных сосудов. Подобные изменения отмечались E.R. McFadden et al. (1982) при прямой визуализации трахеи во время провокации. Наблюдаемое вслед за этим температурное плато свидетельствует о высоких компенсаторных способностях бронхиального кровотока в согревании вдыхаемого воздуха, а также увеличении общих энергозатрат организма на теплообмен. Нами получена линейная связь между разностью температур выдыхаемого воздуха в начале и конце гипервентиляции с температурой тела ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ).

Скорее всего развивающиеся у здоровых лиц в начале провокации нарушения респираторного теплообмена – следствие конвективных теплопотерь. Как показал ряд исследователей (F. Naas et al., 1986; C.-L. Tsai et al., 1990), особое значение в данной ситуации приобретают скорость перфузии крови в бронхиальных микрососудах, толщина слизистой и подслизистой оболочек и покрывающего ее слоя жидкости. Считается, что приток крови в бронхах может изменяться независимо от увеличения минутного объема кровообращения в связи с локальными тепловыми потребностями дыхательных путей (E.R. McFadden et al., 1984). Есть и другое мнение (J. Solway et al., 1986), что кровоток в сосудах малого круга кровообращения – более важный источник тепла, чем бронхиальный кровоток, в связи с тем, что последний составляет лишь 1% минутного объема кровообращения и, следовательно, его теплообменная роль несущественна. Однако D. Ray et al. (1987) в эксперименте на животных нашел увеличение температуры стенки дыхательных путей на  $2^{\circ}\text{C}$  при гипервентиляции холодным воздухом в сравнении с теплым и сухим. Более поздние исследования (V.B. Serikov, N.W. Fleming, 2001) разграничили функции бронхиального и легочного кровотока, показав важность легочных артерий

в согревании, а бронхиальных – в увлажнении дыхательных путей. Здоровые люди даже при высоких уровнях вентиляции не имеют нарушений в увлажнении дыхательных путей. Существуют данные, что количество жидкости, активно произведенное дыхательными путями, может быть весьма высоким, по крайней мере, в течение короткого периода времени (С. Kotaru et al., 2002).

В табл. 9 представлены основные параметры респираторного теплообмена и вентиляции легких во время ИГХВ в группах больных различными болезнями органов дыхания.

Таблица 9

### Параметры респираторного теплообмена и вентиляции легких при ИГХВ

Показатель	Здоровые	Патология верхних дыхательных путей	Хронический необструктивный бронхит	ХОБЛ
T°вд (°C)	-18,5±0,35	-19,2±0,49	-19,1±0,28	-18,2±0,42
ΔT° (°C)	47,8±0,74	48,8±0,75	47,9±0,59	47,2±0,53
ΔT°выд (°C)	4,0±0,36	3,1±0,53	3,8±0,43	4,7±0,29 p <sub>1</sub> <0,05
ΔT° <sub>20</sub> (°C)	2,6±0,27	2,3±0,26	2,3±0,23	1,9±0,16*
T°кон. (°C)	28,2±0,65	29,0±0,43	27,6±0,61	27,0±0,31 p <sub>1</sub> <0,001
ЧД (в 1 мин)	44,9±2,13	46,2±3,65	38,3±1,38* p <sub>1</sub> <0,05	35,3±1,77** p <sub>1</sub> <0,05
МОД (л/мин)	81,4±7,00	72,5±8,98	60,3±2,61***	52,7±4,25***
ДО (л)	1,7±0,15	1,6±0,12	1,6±0,06	1,5±0,11
ДО/Твыд (л/с)	3,27±0,26	2,78±0,34	2,31±0,10***	1,90±0,16*** p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001
МСвыд (л/с)	4,52±0,40	3,64±0,36	3,22±0,14***	2,70±0,24*** p <sub>1</sub> <0,05
T <sub>о</sub> (с)	1,39±0,07	1,36±0,12	1,68±0,06** p <sub>1</sub> <0,05	1,82±0,08*** p <sub>1</sub> <0,01
T <sub>вд</sub> (с)	0,80±0,04	0,74±0,08	0,93±0,03* p <sub>1</sub> <0,05	0,94±0,04* p <sub>1</sub> <0,05
T <sub>выд</sub> (с)	0,57±0,03	0,59±0,06	0,73±0,03** p <sub>1</sub> <0,05	0,85±0,04*** p <sub>1</sub> <0,001

*Примечание:* звездочкой отмечены различия в сравнении с группой здоровых (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* - p<0,001); p – достоверность различий в сравнении с хроническим необструктивным бронхитом; p<sub>1</sub> – достоверность различий в сравнении с патологией верхних дыхательных путей.

Нами обнаружена четкая тенденция к снижению температуры выдыхаемого воздуха во время ИГХВ по мере формирования обструкции дыхательных путей (рис. 4).

Обращает на себя внимание уменьшение градиента температур выдыхаемого воздуха (ΔT°<sub>20</sub>) в начале ИГХВ (с 10-й по 30-ю секунду) в группах

больных по отношению к здоровым. Падение температуры выдыхаемого воздуха в первые 30 сек провокации по отношению ко всему температурному градиенту у больных хроническим необструктивным бронхитом составило 60%, у больных ХОБЛ – 40%, у больных бронхиальной астмой – 48% (у здоровых людей – 65%).

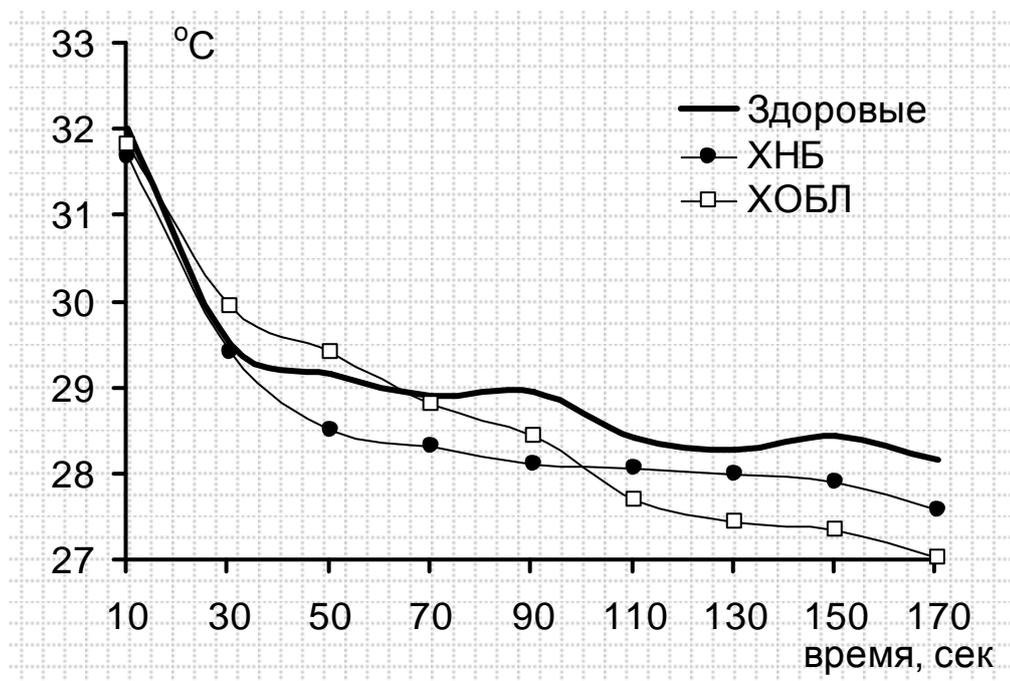


Рис. 4. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении изокапнической гипервентиляции холодным воздухом.

Сочетание термической нагрузки с субмаксимальной вентиляцией позволило обнаружить зависимость температурных значений от длительности выполнения нагрузки на протяжении всего исследования у здоровых ( $r=0,87 \div 0,90$ ;  $p < 0,001$ ) и больных хроническим необструктивным бронхитом ( $r=0,73 \div 0,89$ ;  $p < 0,001$ ), тогда как по мере прогрессирования обструкции у больных ХОБЛ и больных бронхиальной астмой степень этой связи уменьшалась, исчезая к середине холодной провокации. Непосредственное участие паттерна дыхания в формировании термодинамических характеристик потока воздуха подтверждалось наличием многообразных корреляционных связей  $T^{\circ}\text{выд}$  с дыхательным объемом, скоростными и временными параметрами дыхания.

В группах больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ уровень термической нагрузки во время вентиляции имел тесную связь с проходимость дыхательных путей. Увеличение бронхиальной обструкции приводило к снижению выполняемой нагрузки до 29% от предусмотренной исследованием.

Поскольку в обычных условиях энергетически более выгодно глубокое и редкое дыхание, то при гипервентиляции больным легче поддерживать оптимальной глубину дыхания в ущерб частоте. Уменьшение частоты дыхания происходит в большей степени за счет удлинения времени выдоха. Это приводит к снижению  $T_{вд}/T_{о}$  и увеличению отношения  $T_{выд}/T_{о}$ . С одной стороны, увеличение инспираторной фазы дыхательного цикла служило защитным механизмом в ответ на холодовой раздражитель для того, чтобы как можно раньше согреть поступающий в дыхательные пути воздух и предотвратить глубокую пенетрацию некондиционированного воздуха. У больных хроническим необструктивным бронхитом нами была получена прямая зависимость температуры в конце гипервентиляции от  $T_{вд}/T_{о}$ , что подтверждает высказанное предположение. С другой стороны, теплообмен на границе стенка – воздух носит более интенсивный характер. Это способствует еще большему охлаждению и высушиванию слизистой дыхательных путей, увеличению тепловых потребностей системы при выдохе, компенсировать которые больные могут лишь увеличивая время выдоха, что, безусловно, снижает температуру выдыхаемого воздуха. По данным E.P. Ingenito et al. (1990), в отличие от полученных нами, у астматиков во время гипервентиляции холодным воздухом респираторные теплотери возрастали тогда, когда увеличивалось отношение продолжительности вдоха к выдоху.

Представляется важным тот факт, что последующие нарушения респираторного теплообмена и дальнейшие изменения в проходимости дыхательных путей зависят от того, какой уровень вентиляции и скоростные параметры были у больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ в начале исследования. Поскольку больные хроническим необструктивным бронхитом имели достаточно высокий уровень вентиляции, который не отличался от группы здоровых, то следовало ожидать такого же резкого снижения температуры в первые 30 секунд провокации, связанного с кратковременной, локальной ишемией дыхательных путей. Однако ввиду того, что в стенке дыхательных путей имелись воспалительные изменения, происходило постепенное снижение температуры, которое нарастало с каждым последующим циклом дыхания. Очевидно, скорость перфузии крови в бронхиальных микрососудах не могла успеть за нарастающими температурными требованиями.

У больных ХОБЛ в силу существующей неравномерности легочной вентиляции, которая создает основу для возникновения нарушений вентиляционно-перфузионных отношений, а также изменений архитектоники респиратор-

ных структур, происходит рост дыхательного мертвого пространства, его доли в общем объеме вентиляции и увеличение внутригрудного давления. Данные изменения в еще большей степени нарушают респираторный теплообмен. Об этом свидетельствует полученная нами у больных ХОБЛ обратная зависимость температуры выдыхаемого воздуха от температуры тела. Поэтому, чтобы адекватно согреть поступающий в дыхательные пути воздух, больным ХОБЛ необходимо было иметь достаточно глубокое дыхание, которое уменьшало бы несогласование между вентиляцией и кровотоком за счет уменьшения физиологического мертвого пространства. С другой стороны, как показали наши исследования, глубокое дыхание способствовало дальнейшему ухудшению проходимости дыхательных путей после провокации. По данным W.C. Hodgson et al. (1984), сам холодный воздух вызывает изменения в вентиляционно-перфузионном распределении. Y.-C Hsien et al. (1968) показали, что наиболее значительные изменения в сопротивлении потоку при дыхании холодным воздухом возникают в слабовентилируемых зонах легкого, приводя к полному закрытию дыхательных путей в некоторых из них и дальнейшему изменению в механике дыхания, а следовательно, изменению в теплообмене. Хотя, возможно, этот механизм более важен для больных при адаптации к натурным условиям, но не во время гипервентиляции холодным воздухом, поскольку полученный нами прирост  $SaO_2$  у всех пациентов (табл. 10) во время провокации мог свидетельствовать о дополнительном раскрытии альвеол, увеличении площади газообмена и расширении «рабочей зоны» диффузии.

Таблица 10

### Динамика насыщения крови кислородом на протяжении пробы ИГХВ

Показатель	Здоровые	Хронический необструктивный бронхит	ХОБЛ	Бронхиальная астма
Исходные значения				
$SaO_2$ , %	96,3±0,59	95,8±0,39	95,2±0,74	95,7±0,33
$\Delta SaO_2$ (во время пробы ИГХВ)				
1 мин.	0,9±1,08	1,2±0,52	1,2±0,92	1,6±0,38
2 мин.	0,9±0,81	1,6±0,40***	1,8±0,77*	2,2±0,31***
3 мин.	1,0±0,76	2,0±0,39***	1,3±0,46*	2,4±0,33***
$\Delta SaO_2$ (восстановление после пробы ИГХВ)				
1 мин.	1,9±0,58*	2,0±0,54***	0,3±0,56; p<0,05	1,7±0,38***
5 мин.	1,5±0,63*	0,6±0,53	-0,4±1,07	0,8±0,55

*Примечание:* звездочкой отмечена достоверность различий с исходными данными (по парному критерию t) \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; p – достоверность различий между больными хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ.

Возможно, что в условиях термической нагрузки в связи с неадекватностью бронхиального кровотока, связанной с морфофункциональными изменениями дыхательных путей, постепенно увеличивается роль теплообменной функции легочного кровотока. Как показали L.M. Hanna et al. (1986), используя математическую модель, увеличение пласта бронхиальной слизи и уменьшение теплопроводности ткани за счет увеличения толщины мышечного слоя бронхов может приводить к уменьшению чистого потока тепла до 15%. Регуляция температуры стенки дыхательных путей в таких условиях достигается путем контроля за бронхиальным потоком крови, но расширение градиента температур в стенке дыхательных путей приводит к тому, что в дальнейшем теплообмен становится зависимым от кровотока в легочной артерии. Вероятнее всего, включение компенсаторных реакций малого круга кровообращения обеспечивало больным ХОБЛ поддержание нового уровня температурного гомеостаза. Доказательством нарушений респираторного теплообмена, существующим у больных хроническим бронхитом, служили данные, полученные нами ранее при оценке температуры выдыхаемого воздуха у рта и у носа пациентов в условиях покоя и при выполнении однократных дыхательных маневров. Уже в комфортных условиях температура выдыхаемого носом воздуха у больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ снижалась по сравнению со здоровыми (Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, 2002).

Следует отметить, что заболевания верхних дыхательных путей с утяжелением обструкции могли существенно снижать процессы кондиционирования нижних отделов дыхательных путей во время холодной провокации, а также влиять на проходимость дыхательных путей, усиливая бронхоспастическую реакцию у больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ (табл. 11). В первую очередь за счет того, что патологические процессы в носовой полости и придаточных пазухах приводят к нарушениям эндоназального кровотока либо изменениям в теплопроводности ткани. Снижение теплопроводности могло происходить и вследствие бактериальной сенсibilизации, а следовательно, локальной дисфункции мукоцилиарного транспорта. Как показали М.С. Плужников и соавт. (1984), изменения эндоназального кровотока сопровождаются сдвигами в соотношении сосудистых слоев поверхностного микроциркуляторного сплетения, что снижает теплоотдачу, и носовая полость частично утрачивает свою калориферную функцию.

Таблица 11

**Параметры респираторного теплообмена при ИГХВ у больных в зависимости от наличия патологии верхних дыхательных путей (ВДП)**

Показатель	Хронический необструктивный бронхит		ХОБЛ	
	без патологии ВДП	с патологией ВДП	без патологии ВДП	с патологией ВДП
T°вд (°C)	-18,85±0,26	-18,98±0,27	-18,20±0,63	-18,07±0,68
ΔT° (°C)	47,47±0,74	48,77±0,63	47,01±0,86	45,40±0,93 p <sub>1</sub> <0,001
ΔT°выд (°C)	4,20±0,70	3,50±0,54	4,33±0,41	4,81±0,55
ΔT° <sub>20</sub> (°C)	2,26±0,22	2,30±0,29	1,70±0,23	2,18±0,23
T°кон. (°C)	27,20±0,76	28,54±0,96	27,20±0,38	26,78±0,54

Нарушениям в слизистой верхних дыхательных путей способствует активация нейрогенных механизмов, что приводит к дисбалансу между парасимпатической и симпатической нервной регуляцией. Повышение функции парасимпатической нервной системы увеличивает выброс ацетилхолина и вазоактивных интестинальных полипептидов, влекущих за собой гиперсекрецию и тем самым изменяющих теплопроводность ткани. С другой стороны, активация симпатических нервов, главным образом α<sub>2</sub>-адренорецепторов, способствует стойкому сужению кровеносных сосудов, уменьшению притока крови и снижению теплообменной функции носа (К.Е. Anderson, 1984). Все большее значение придается NO как модулятору сосудистых реакций, а значит и теплообмена в верхних дыхательных путях (W.E. Holden et al., 1999). Индуцибельная форма NO-синтазы была найдена в больших количествах в воспалительных клетках носовой полости. Все вышеперечисленные механизмы в полной мере объясняют ощущения заложенности и возникающего дискомфорта со стороны верхних дыхательных путей у больных в натуральных условиях.

Поскольку динамика температуры выдыхаемого воздуха у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ существенно отличалась от таковой у здоровых людей, нами разработан способ диагностики скрытых нарушений кондиционирующей функции легких, основанный на сопоставлении фактических значений T°выд в любой момент холодной гипервентиляции с должными значениями, совокупность которых является нижней границей доверительного интервала для здоровых людей. На номограмме область нарушений кондиционирования расположена ниже линии, отражающей эту границу (рис. 5).

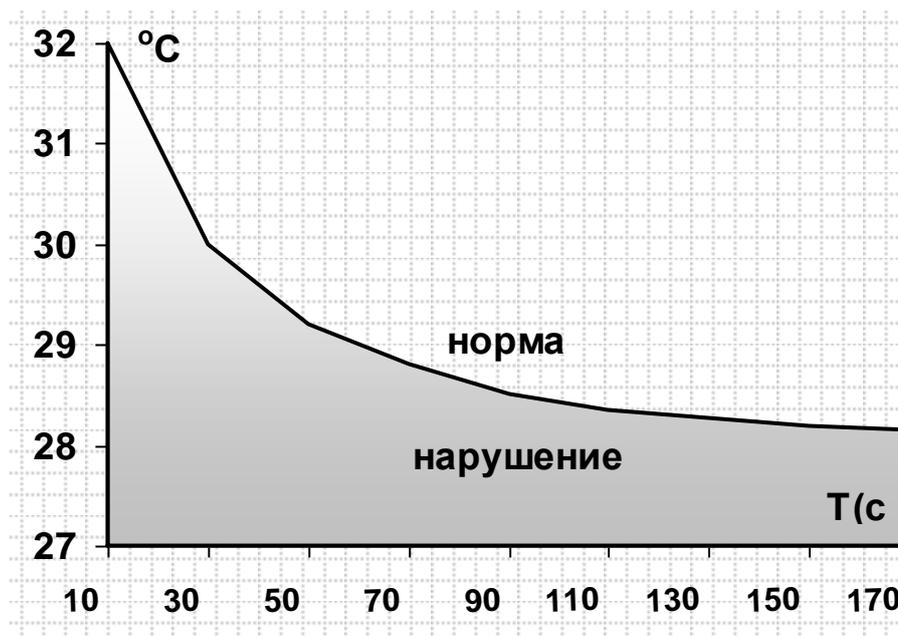


Рис. 5. Номограмма для диагностики нарушений кондиционирующей функции легких по данным пробы ИГХВ. По оси абсцисс – время (в сек.), по оси ординат – температура выдыхаемого воздуха (в °C).

Сопоставление падения температуры на протяжении вентиляционной нагрузки с объемом провентилированного воздуха позволило рассчитать индекс кондиционирования ( $V/\Delta T^\circ$ ), который можно использовать также в диагностике нарушений респираторного теплообмена. Индекс показывает, какое количество воздуха необходимо провентилировать через легкие в режиме ИГХВ для падения температуры выдыхаемого воздуха на  $1^\circ\text{C}$ , и отражает резервы кондиционирующего аппарата. У больных хроническим неосбструктивным бронхитом индекс  $V/\Delta T^\circ_{\text{выд}}$ , отражающий резерв кондиционирования, составил  $49,6 \pm 5,93$  л/ $^\circ\text{C}$ , у больных ХОБЛ –  $40,0 \pm 5,39$  л/ $^\circ\text{C}$  (у здоровых –  $66,8 \pm 6,30$  л/ $^\circ\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Критерием диагностики снижения резервов кондиционирования может служить величина  $V/\Delta T^\circ_{\text{выд}}$ , равная нижней границе доверительного интервала для среднего значения у здоровых лиц –  $54,2$  л/ $^\circ\text{C}$ .

Необходимо подчеркнуть, что снижение респираторного теплообмена присутствовало только у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ. У больных бронхиальной астмой значения температуры выдыхаемого воздуха в ходе холодовой провокации были выше, чем у здоровых людей (рис. 6). Известно, что при бронхиальной астме воспалительный процесс аллергического происхождения в дыхательных путях сопровождается увеличением количества кровеносных сосудов слизистой оболочки респираторного тракта (ангионеогенез), усилением бронхиального кровотока, повышением проницаемости сосудов, а это

способствует утолщению слизистой и уменьшению просвета дыхательных путей. Очевидно, что совокупность данных факторов может привести к усилению респираторного теплообмена при бронхиальной астме (D.D. Noble et al., 2007).

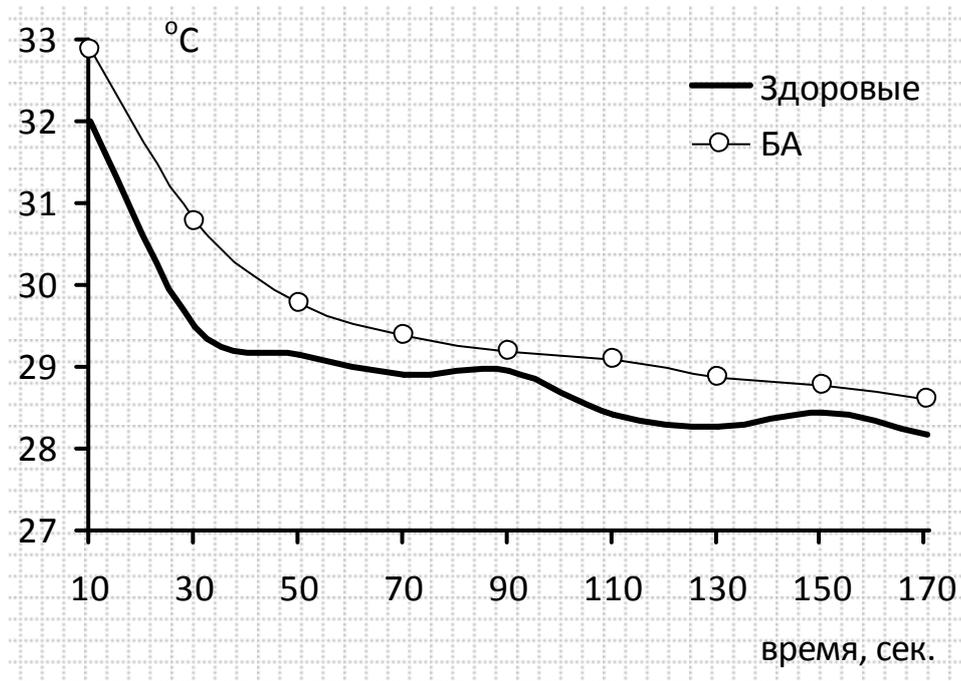


Рис. 6. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у больных бронхиальной астмой (БА) и у здоровых людей.

Прямые измерения температуры в просвете дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, выполненные I.A. Gilbert et al. (1987), не выявили каких-либо отклонений в температурном профиле в покое и при физической нагрузке по сравнению со здоровыми людьми. В то же время J. Regnard et al. (1989) отметили, что больные бронхиальной астмой во время и после гипервентиляции менее точно регулируют кровоток в дыхательных путях. Такого же мнения придерживаются P. Paredi et al. (2002), измерившие градиент температур в начале и конце выдоха у астматиков и установившие его увеличение в сравнении со здоровыми.

Во время холодовой провокации у больных бронхиальной астмой увеличивается концентрация NO в выдыхаемом воздухе, что способствует усилению бронхиального кровотока (С. Kotaru et al., 2001). Имеющиеся данные свидетельствуют, что бронхиальный кровоток увеличивается пропорционально охлаждению с одновременным возрастанием продукции оксида азота, обладающего выраженным релаксационной способностью в отношении гладкой му-

скулатуры сосудов. Предположительно, NO высвобождается как из эпителия слизистой бронхов, так и из эндотелия сосудов, тем самым участвуя в регулировании респираторного теплообмена. Большое значение при этом отводится индуцибельной NO-синтазе.

Поскольку хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве сопровождается нарушениями теплообмена между вдыхаемым воздухом и стенкой дыхательных путей, температурные характеристики воздуха в просвете дыхательных путей служат важным объективным критерием функциональных нарушений со стороны трахеобронхиального дерева, дополняя его эндоскопическую и морфологическую картину.

*Клинико-функциональные аспекты.* Изучение особенностей реакции дыхательных путей к холодовому воздействию на протяжении 20 лет позволяет нам утверждать, что существует специфическая холодовая реактивность дыхательных путей, которая проявляется совокупностью респираторных симптомов, возникающих при вдыхании холодного воздуха. Клинико-физиологическое обследование здоровых людей и больных разными формами хронических болезней органов дыхания на ранней стадии заболевания (хронический необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и хроническая патология верхних дыхательных путей) выявило разительные отличия не только в клинических проявлениях данного синдрома, но и в путях его реализации. Многообразие ощущений к воздействию холодного воздуха, которое описывают и больные хроническими болезнями органов дыхания, и здоровые люди, а также полученные нами многочисленные коррелятивные связи убеждают, что в основе развития реакции могут лежать различные патофизиологические механизмы.

В целом субъективная реакция на холод в зимнее время года (по данным анамнестического тестирования, методика которого приведена в главе 2) отмечена у 61% больных хроническим необструктивным бронхитом, 73% больных ХОБЛ и 50% больных бронхиальной астмой, что существенно превышало ее частоту у здоровых (26%), а также у больных с патологией верхних дыхательных путей (44%). Такую же высокую распространенность ассоциированных с действием холода симптомов нашли и T. Narju et al. (2009), исследовав популяцию людей, длительно проживающих на Севере.

Характерно, что больные хроническим бронхитом имели более разнообразные клинические проявления со стороны дыхательных путей при холодовом воздействии и чаще обращали внимание на свое состояние (табл. 12).

Таблица 12

**Субъективные ощущения при воздействии холодного воздуха (частота встречаемости признака представлена в абсолютных значениях)**

Симптомы		Здоровые (n=35)	ПВДП (n=14)	ХНБ (n=149)	ХОБЛ (n=78)	БА (n=95)
<i>Общая реакция на холод</i>		9	14	91	57	47
1.	Затруднение дыхания	-	-	23	25	43
2.	Кашель:	-	4	58	51	14
	сухой	-	4	29	16	
	с мокротой	-	-	5	22	
	приступообразный	-	-	24	13	14
3.	Одышка	-	-	11	10	10
4.	Чувство дискомфорта при дыхании, боль в грудной клетке	-	-	10	11	4
5.	Заложенность носа	1	4	27	17	22
6.	Слизистые выделения из носа, слезотечение	8	10	37	10	3
7.	Чихание	-	-	4	-	1
8.	Першение, боль и ощущение комка в горле		-	5	3	1
9.	Головная боль		-	4	-	1
<i>При переходе в теплое помещение</i>		-	-	25	20	29
1.	Приступообразный кашель	-	-	22	15	9
2.	Затруднение дыхания	-	-	3	9	21
3.	Боль в грудной клетке, першение в горле	-	-	1	1	
Реакция открытых участков тела (покраснение, отечность, чувство распирания, зуда и жжения)		-	-	6	14	7

*Примечание:* ПВДП – патология верхних дыхательных путей; ХНБ – хронический необструктивный бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Ощущения больных бронхиальной астмой в основном сводились к общему затруднению дыхания, различному по восприятию и интенсивности. У некоторых из них затруднение дыхания наступало не сразу, а после физической нагрузки и/или длительного пребывания на открытом воздухе. Примерно у 8% астматиков при вдыхании холодного воздуха мгновенно возникал приступ удушья, который они вынуждены были купировать приемом ингаляционных бронхолитиков, в 3% случаев отмечалась реакция в виде кашля и тяжести за грудиной при контакте с холодной водой.

Представляется важным, что 19% больных бронхиальной астмой основным симптомом своего заболевания считали затруднение дыхания в ответ на действие холодного воздуха. Кроме того, у части больных хроническим брон-

хитом и у половины больных бронхиальной астмой дискомфорт при дыхании сохранялся при переходе в теплое помещение.

Следует отметить, что 20% больных от общего числа обследованных во время пребывания на холоде переставали дышать носом и переходили на дыхание ртом. В некоторых случаях (8%) реакция на холод носила общий характер: в дополнение к респираторным симптомам больными отмечены изменения на коже лица и рук в виде отечности, появления красных пятен, жжения, зуда, крапивницы после пребывания на улице в холодное время года либо после соприкосновения с холодной водой. Один из больных хроническим необструктивным бронхитом описывал анафилактическую реакцию по типу отека Квинке после длительного контакта с холодом.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей, выявленные нами у пациентов в условиях лаборатории при дыхании в режиме изокапнической гипервентиляции холодным воздухом, в основном повторяли ощущения, полученные при анамнестическом тестировании. После 3-минутной холодовой бронхопровокации (температура вдыхаемого воздуха  $-20^{\circ}\text{C}$ ) у больных возникали: различный по интенсивности кашель, затруднение дыхания, ощущение диспноэ, которое они описывали больше как тяжесть в грудной клетке и/или дискомфорт, одышка при дыхании (рис. 7).

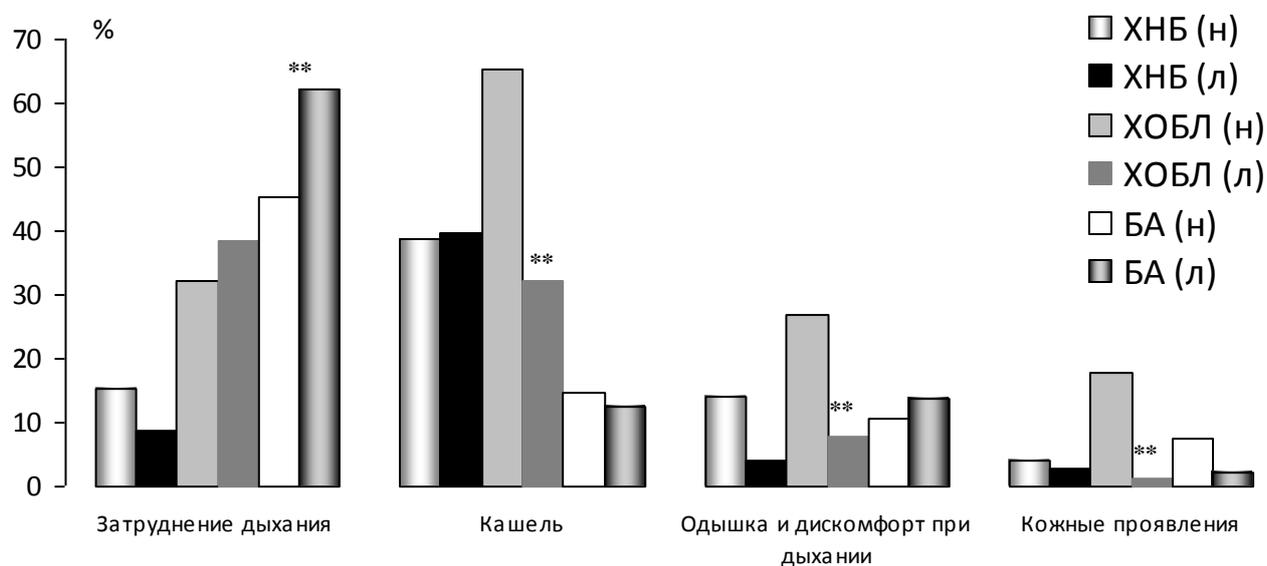


Рис. 7. Субъективная реакция больных на вдыхание холодного воздуха в натуральных (н) и в лабораторных (л) условиях при изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (частота встречаемости симптомов – в %).

Наблюдалось увеличение числа больных с бронхиальной астмой, реагирующих клиническими симптомами на ИГХВ (рис. 8).

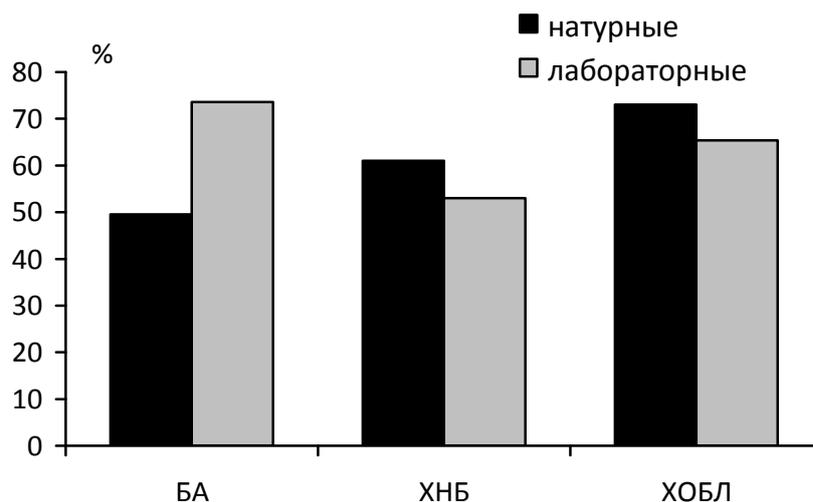


Рис. 8. Частота встречаемости клинической реакции на вдыхание холодного воздуха в натуральных и лабораторных условиях (% от числа больных в группах).

Реакция сопровождалась различным по интенсивности затруднением дыхания: в 24% случаев описываемом ими как легкое, в 39% – как умеренное, в 20% – как тяжелое, в 17% – как очень тяжелое (шкала Borg, 1976). Важно отметить, что у части из них степень бронхиальной обструкции после вдыхания холодного воздуха была намного существеннее, чем характеризовали свои ощущения пациенты. Особенностью этих больных являлось и то, что более чем в 4% случаев имелось бессимптомное течение бронхоспастической реакции, выявляемой только по изменению функциональных параметров в острой бронхопровокационной пробе.

После пробы ИГХВ нами зарегистрирована реакция и со стороны кожного покрова, однако она обнаружена в меньшем числе случаев, чем описывали больные при анкетировании. Скорее всего это было связано с поступлением холодного воздуха непосредственно в дыхательные пути во время пробы ИГХВ и отсутствием прямого воздействия на кожу. Однако после 6-минутной аппликации льда (1,5×1,5×1,0 см) на область предплечья в 25% случаев от общего числа обследованных выявлена холодовая аллергия. У большинства реакция характеризовалась зудом, ощущением ломоты, покраснением, незначительной припухлостью по размеру кубика льда; лишь у 5% больных она была выраженной: диаметр гиперемии и возвышения с волдырем в центре превышал размер кубика в 2-2,5 раза. В 8% случаев у больных бронхиальной астмой реакция к холодному воздуху носила системный характер, имелось сочетание холодовой гиперреактивности дыхательных путей, накожной холодовой аллергии и повышенного уровня общего IgE.

По данным пробы ИГХВ, измененная реакция дыхательных путей к холодному воздуху в наших исследованиях появлялась значительно чаще, чем

свидетельствуют литературные данные (табл. 13), очевидно, за счет применения уточненных функционально-диагностических критериев, разработанных нами и приведенных в главе 2.

Таблица 13

**Распространенность измененной реакции бронхов к холодному воздуху у взрослых**

Исследователи	Год	Нозологическая форма	Распространенность признака, %
В.И. Трофимов и соавт.	1985	Хронические неспецифические заболевания легких	20-30
Т.М. Синицина и соавт.	1991	Хронические неспецифические заболевания легких	20-30
П.П. Горбенко	1991	Предбронхит	26
		Предастма	49
М.Е. Arnup et al.	1983	ХОБЛ	23
Е.Н. Ramsdale et al.	1984	ХОБЛ	11,1
Н.О. Koskela et al.	1996	ХОБЛ	35
Н.О. Koskela et al.	2003	Атопическая бронхиальная астма	24

При их использовании частота выявления реакции к холоду, превышающая допустимые пределы воспроизводимости у здоровых людей, ограничивалась 23%. Среди больных гиперреактивность дыхательных путей к холодному воздуху достигала при бронхиальной астме 87%, при хроническом необструктивном бронхите – 24% и при ХОБЛ – 45%.

Поскольку в клинической практике существенное значение имеет определение степени выраженности патофизиологических реакций, приводим разброс средних значений основных параметров вентиляционной функции легких после холодовой бронхопровокации (табл. 14-16). Обращает на себя внимание однонаправленный сдвиг среднегрупповых показателей. Как и следовало ожидать, у больных бронхиальной астмой реакция на воздействие холодного воздуха значительно превышала полученную в остальных группах.

Следует сказать, что и у здоровых лиц, и в группах больных величина бронхообструктивной реакции в ответ на провокацию холодным воздухом зависела от продолжительности пребывания его в дыхательных путях. Скорее всего, у здоровых людей данная реакция чаще носит рефлекторный характер и подобна той, которая возникает при длительной адаптации к холоду. Как показали О.В. Гришин, Н.В. Устюжанинова (2006), один из механизмов адаптации человека к холоду заключается в рефлекторном изменении динамики дыхательного цикла и ограничении легочной вентиляции.

Таблица 14

**Изменение параметров ПОФВ после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у больных хроническим необструктивным бронхитом  
(% от исходных значений)**

Показатель	Через 1 мин.	Через 5 мин.	Через 30 мин.
ΔПОС	-4,2±1,81*	-5,3±1,69**	-3,9±2,41
ΔФЖЕЛ	-2,6±1,03*	-2,6±0,83**	-1,6±0,89
ΔОФВ <sub>1</sub>	-3,8±1,22**	-5,0±1,23***	-3,4±1,53*
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	-1,0±0,91	-2,8±1,04*	-0,9±1,22
ΔМОС <sub>50</sub>	-2,5±2,43	-4,2±2,20	1,1±3,23
ΔМОС <sub>75</sub>	-4,2±2,87	-5,1±4,53	-3,9±3,40

*Примечание:* здесь и в следующей таблице звездочкой отмечено статистически достоверное падение показателя после ИГХВ по отношению к исходным значениям (парный критерий t) \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Таблица 15

**Изменение параметров ПОФВ после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у больных ХОБЛ (% от исходных значений)**

Показатель	Через 1 мин.	Через 5 мин.	Через 30 мин.
ΔПОС	-6,6±3,06*	-5,8±3,30	-4,7±3,43
ΔФЖЕЛ	-4,0±1,37**	-3,5±1,42*	-2,0±1,42
ΔОФВ <sub>1</sub>	-4,4±1,52**	-5,8±1,92**	-2,3±1,96
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	0,1±1,56	-0,46±1,49	-0,4±2,43
ΔМОС <sub>50</sub>	-2,7±3,98	-4,0±3,49	-0,1±4,74
ΔМОС <sub>75</sub>	-1,6±7,32	-2,6±6,59	-2,2±8,31

Таблица 16

**Изменения параметров ПОФВ после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у больных бронхиальной астмой  
(% от исходных значений)**

Показатель	Через 1 мин.	Через 5 мин.	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ΔФЖЕЛ	-7,3±0,91*** p<0,001	-8,2±1,17** p<0,001	≤0,001 <0,001	≤0,05 <0,05
ΔОФВ <sub>1</sub>	-14,1±1,43*** p<0,001	-15,5±1,96*** p<0,001	≤0,001 <0,001	≤0,001 <0,001
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	-7,9±1,24*** p<0,001	-9,6±1,38*** p<0,001	≤0,001 <0,001	≤0,001 <0,001
ΔПОС	***33,1±4,41- p<0,001	-17,2±1,97*** p<0,001	≤0,001 <0,001	≤0,05 <0,01
ΔМОС <sub>50</sub>	-22,8±2,32*** p<0,001	-26,3±3,17*** p<0,001	≤0,001 <0,001	≤0,001 <0,001
ΔМОС <sub>75</sub>	-27,1±3,43*** p<0,001	-26,8±5,18** p<0,001	≤0,001 <0,01	≤0,01 <0,01

*Примечание:* звездочкой отмечена достоверность различий с группой здоровых (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001); p – достоверность падения показателя после ИГХВ по отношению к исходным значениям (парный критерий t); p<sub>1</sub> – достоверность различий с больными хроническим необструктивным бронхитом, p<sub>2</sub> – достоверность различий с больными ХОБЛ (в числителе через 1 мин, в знаменателе – через 5 мин.).

Несмотря на однонаправленный сдвиг показателей в целом по группе после холодной провокации, у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ существовал большой разброс индивидуальных значений как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения параметров бронхиальной проходимости. Особый интерес представляет факт выявления у этих больных парадоксального улучшения проходимости дыхательных путей в ответ на холодное воздействие, превышавшего порог воспроизводимости и связанного, вероятно, со стойкой вазоконстрикцией бронхиальных сосудов за счет изменений в регуляции бронхиального кровотока (рис. 9).

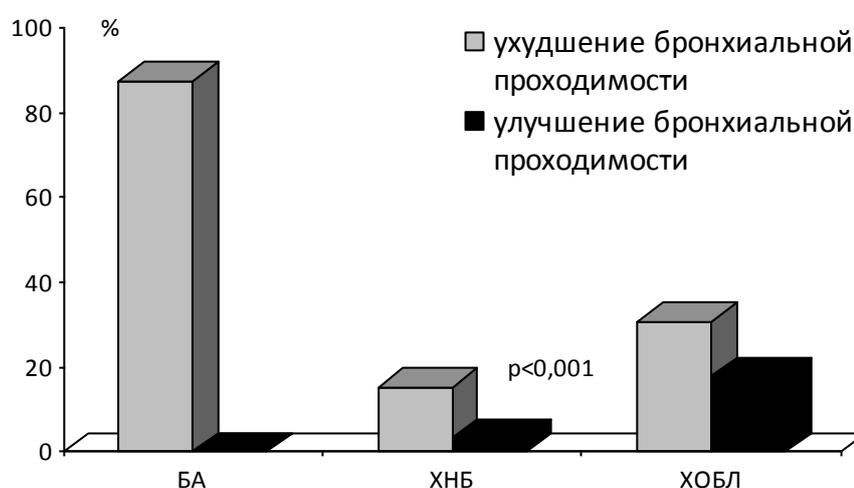


Рис. 9. Реакция дыхательных путей на холодную бронхопровокацию, выявленная по изменению  $ОФВ_1$  (% от числа больных в группах).

Последняя в свою очередь способствует уменьшению кровенаполнения и отека стенки бронхов, а следовательно, увеличению площади их поперечного сечения и проходимости. На основании дискриминантного анализа установлено, что холодная гиперреактивность у больных ХОБЛ зависит от исходной проходимости дыхательных путей (по критерию  $МОС_{50}$ ) и от их кондиционирующей способности (по критерию разности температур выдыхаемого воздуха в начале и конце изокапнической гипервентиляции холодным воздухом -  $\Delta T^{\circ}выд$ ). На основании полученных данных выведено дискриминантное уравнение:

$$D = 56,07 \times МОС_{50} - 28,31 \times \Delta T^{\circ}выд.$$

Значения дискриминантной функции менее -16,12 позволяют надежно диагностировать холодную гиперреактивность дыхательных путей.

Если из общей совокупности больных ХОБЛ выделить группу лиц с верифицированными изменениями холодной реактивности дыхательных путей и

сравнить полученные у них кривые динамики температуры выдыхаемого воздуха в ходе изокапнической гипервентиляции с аналогичными кривыми больных с неизменной реактивностью, то можно обнаружить, что они заметно отличаются друг от друга (рис. 10). Начиная с 3-й минуты гипервентиляции, отмечается расхождение кривых, свидетельствующее об истощении резервных возможностей кондиционирования воздуха у больных ХОБЛ с измененной реактивностью дыхательных путей вне зависимости от направленности этих изменений.

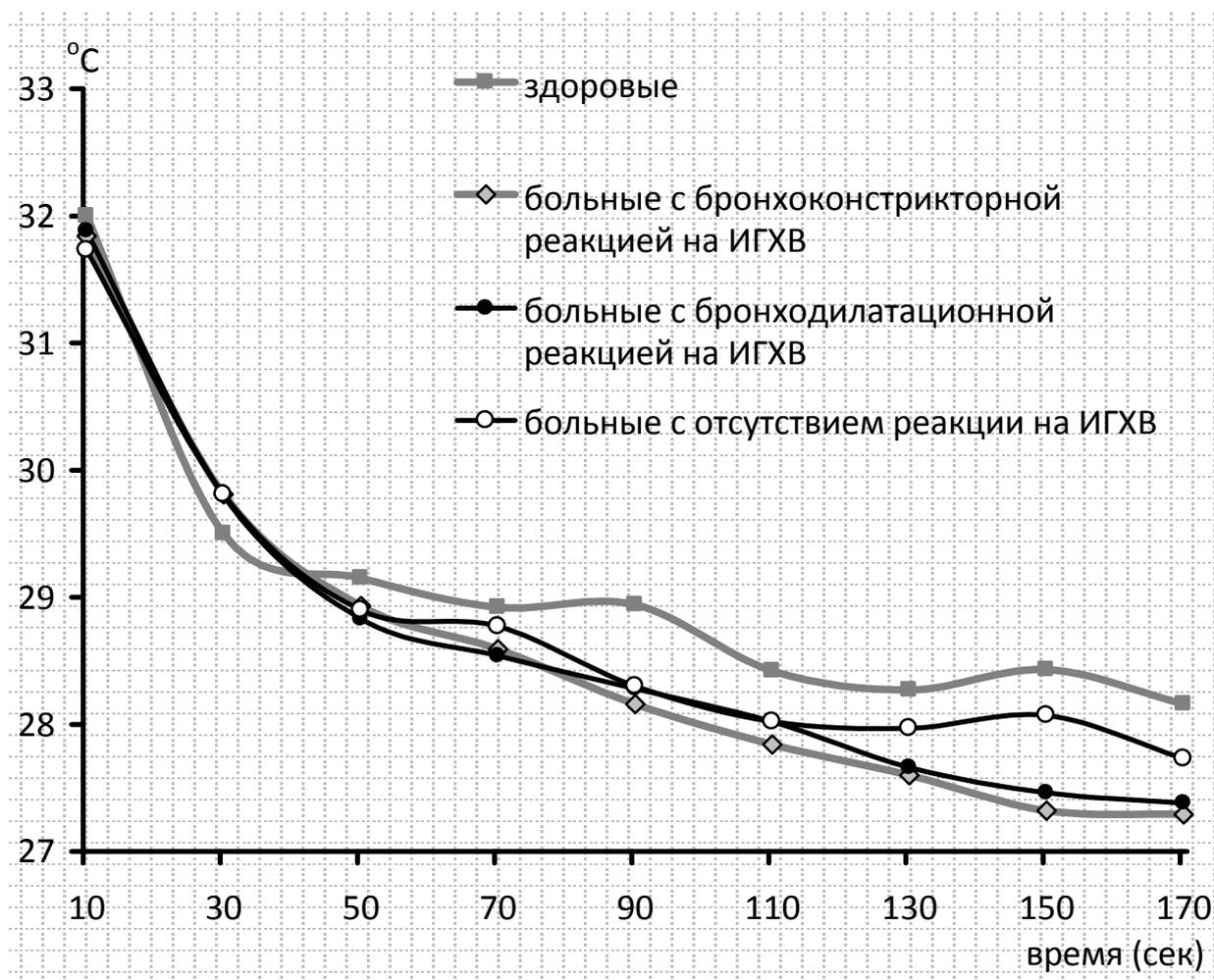


Рис. 10. Динамика температуры выдыхаемого воздуха при холодной гипервентиляции у больных ХОБЛ.

Следует отметить, что у больных ХОБЛ, у которых отмечаются положительные бронходилатационные пробы на ингаляцию антихолинергического препарата или  $\beta$ -адреномиметика, свидетельствующие о лабильности бронхомоторного тонуса, чаще наблюдается и положительная реакция на холодный воздух.

Вместе с тем измененная холодовая реактивность у этих больных встречается значительно реже, чем положительная реакция на ингаляцию бронхолитиков. Совпадение между бронходилатационной реакцией на беротек и бронхоконстрикторной реакцией на холод получено у 19% больных. Только у 11% больных реакция на холодный воздух сочеталась с реакцией на бронхопровокационную пробу с ингаляцией 0,1% раствора ацетилхолина хлорида. Всего у 7% больных отмечено совпадение по трем пробам одновременно. Таким образом, не все больные с измененной неспецифической реактивностью бронхов имеют холодовую гиперреактивность.

Полученные данные свидетельствуют, что холодовая гиперреактивность – своеобразный патофизиологический феномен. Исследовав реакцию дыхательных путей к холодovому стимулу у больных различными хроническими болезнями органов дыхания, следует говорить о специфичности существующих механизмов ее развития. Особая роль термочувствительных нервных рецепторов, обнаруженных в носовой полости (В.Д. Глебовский, А.В. Баев, 1984), а позднее в гортани (G. Sant'Ambrogio et al., 1985), подтверждает рефлекторный характер данного феномена, носящего функцию модулятора физиологических респираторных реакций. В то же время существуют и ненервные механизмы трансдукции холодovого стимула в дыхательных путях, опосредуемые холод- и ментолчувствительными рецепторами TRPM8 в клетках бронхиального эпителия человека (A.S. Sabnis et al., 2008). Поэтому более правильным было бы говорить о существующей специфической гиперчувствительной реакции дыхательных путей, реализующейся различными путями.

С учетом поверхностного расположения рецепторов сенсорных нейронов и связи их с внутренней ветвью верхнегортанного нерва, воздействие холодного воздуха, приводя к снижению температуры в просвете дыхательных путей вследствие нарушения кондиционирующей способности либо других причин, может сопровождаться их раздражением с последующей бронхоконстрикцией. Нами была получена зависимость реакции дыхательных путей у больных хроническим необструктивным бронхитом от градиента температур в начале холодovого провокации ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждает роль нарушений респираторного теплообмена в возникновении этой реакции.

Попутно отметим, что в группах больных хроническим бронхитом патология верхних дыхательных путей увеличивала реакцию к холодovому стимулу, что не отмечалось при астме. Максимальное падение  $ОФВ_1$  после холодovого бронхопровокации у больных хроническим необструктивным бронхитом с

наличием сопутствующей патологии составило  $-4,8 \pm 0,71\%$ , без таковой –  $1,5 \pm 1,11\%$  ( $p < 0,01$ ); у больных ХОБЛ  $-7,5 \pm 1,65\%$  и  $-1,6 \pm 1,74\%$  ( $p < 0,05$ ); у больных бронхиальной астмой  $-20,6 \pm 2,08\%$  и  $-19,2 \pm 2,59\%$  ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Е.Р. McFadden et al. (1986) показали, что выраженность холодовой бронхоконстрикции зависит не только от степени охлаждения, но также от быстроты и величины обратного согревания слизистой дыхательных путей. В ходе наблюдения больных бронхиальной астмой было высказано предположение, что охлаждение респираторного тракта может вызвать первоначальную констрикцию бронхиальных сосудов, а в дальнейшем – реактивную гиперемия и отек при согревании во время восстановления, изменяющих тем самым проходимость дыхательных путей. J. Regnard et al. (1989) измерили конечную температуру выдыхаемого воздуха при гипервентиляции и во время восстановления после нее. Они отметили, что гиперемия у больных бронхиальной астмой в ответ на охлаждение значительно выше, чем у здоровых. Ряд авторов в эксперименте наблюдали вазодилатацию и сокращение гладких мышц трахеи и бронхов в ответ на охлаждение (R.O. Salonen et al., 1991; T.E. Pisarri, G.G. Giesbrecht, 1997). На важной роли бронхиальных и легочных сосудов в формировании бронхоконстрикторной реакции мы остановимся позднее. В то же время следует заметить, что в проведенном нами исследовании у астматиков имелось существенное падение параметров бронхиальной проходимости сразу после прекращения гипервентиляции, тогда как у больных хроническим бронхитом реакция к холодному воздуху нарастала к 5-й минуте восстановительного периода. Скорее всего у последних реактивная гиперемия могла быть одним из важных факторов бронхоспастической реакции.

Против реактивной гиперемии и отека как основы обструкции дыхательных путей при бронхиальной астме свидетельствует высокая скорость восстановления бронхиальной проходимости в ответ на ингалируемый бронходилататор после холодовой провокации. Результаты исследования показали, что 58% больных с выявленным холодовым бронхоспазмом, большей частью страдающих бронхиальной астмой, ответили существенным приростом на ингаляцию бронхолитика после пробы ИГХВ, что указывает на спазм гладкой мускулатуры как основную причину сужения дыхательных путей. Однако треть от общего числа больных с выявленным холодовым бронхоспазмом слабо отвечала на ингаляцию фенотерола после пробы ИГХВ и медленно поддавалась лечению другими бронхолитическими препаратами, что не исключает других механизмов обструкции.

Существует мнение, что не столько охлаждение, сколько высушивание слизистой дыхательных путей может влиять на чувствительные нервные окончания холодových рецепторов, приводя к гиперосмолярности респираторного эпителия. Гиперосмолярность может являться более мощным раздражающим стимулом, чем респираторные теплопотери, способствуя нарушениям в мембранно-рецепторном комплексе клеток-мишеней, прежде всего в тучных клетках, приводя к высвобождению гистамина и других биологически активных веществ (П.П. Горбенко и соавт., 1996; С.М. Smith, S.D. Anderson, 1989; T.S. Hallstrand et al., 2005). Дегидратация дыхательных путей способна тормозить движение ресничек и перемещение слизи, тем самым, увеличивая вязкость секрета. Кроме того, высушивание слизистой оболочки дыхательных путей приводит к физическому искривлению нервных окончаний, находящихся в подслизистом слое, а гиперосмотическое состояние, изменяя перемещение воды в соединениях между эпителиальными клетками, способствует патологическому раздражению нервных рецепторов, тесно прилегающих к этим соединениям.

Экспериментальным путем показано, что гиперосмолярность нижних дыхательных путей может вызвать расширение бронхиальных сосудов посредством холинергической и адренергической регуляции, а также неизвестных местных механизмов (M.P. Zimmerman, T.E. Pisarri, 2000). Однако в ряде работ концепция гиперосмолярности слизистой как основного механизма гиперреактивности при термическом воздействии на дыхательные пути астматиков подвергается сомнению (E.R. McFadden et al., 1999; C. Kotaru et al., 2003).

Не следует забывать, что воспалительный процесс, неизменно присутствующий в бронхах больных, приводит к нарушению механизмов защиты слизистой оболочки. Увеличивается количество бронхиальной слизи, изменяются ее реологические свойства, нарушается мукоцилиарный клиренс, снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, возникают структурные изменения в эпителии, его метаплазия, потеря эпителиальными клетками ресничек. Изменения в мукоцилиарном клиренсе при изокапнической гипервентиляции сухим воздухом наблюдали E. Daviskas et al. (1995). Как показали I. Yushi, T. Kazuhiro (1994), механическое удаление поверхностного слоя эпителия в 3-5 раз увеличивает реактивность гладкой мускулатуры бронхов к различным стимулам. Полученная нами прямая связь между мукоцилиарным клиренсом и динамикой параметров бронхиальной проходимости дыхательных путей после холодной бронхопровокации у больных хроническим бронхитом ( $r=0,71$ ;

$p < 0,05$ ) и обратная у больных бронхиальной астмой ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о важности данного механизма для больных хроническим бронхитом, тогда как для астматиков эти изменения менее значимы, но роль их будет возрастать по мере присоединения бактериально-вирусной инфекции.

Ранее существовало мнение, что нарушение эпителиального слоя, вызванное холодовым повреждением, может стимулировать ирритантные рецепторы блуждающего нерва и рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, находящиеся в подэпителиальном слое, повышая их активность (А.В.Прокопишина, 1986). Было доказано угнетение реакции бронхов на холодный воздух у больных бронхиальной астмой при ингаляции атропина и ипратропия бромидов (D. Sheppard et al., 1982; A. Poppius et al., 1986). При этом существенная роль отводилась дисфункции адренергического звена: повышению  $\alpha$ - и снижению  $\beta$ -адренорецепторной чувствительности.

Л.В. Капилевич и соавт. (1995) обнаружили, что эпителий воздухоносных путей способен модулировать сократительные реакции гладких мышц, продуцируя эпителиальный релаксирующий фактор. Выработка последнего является кальцийзависимым процессом и регулируется при участии кальмодулина и протеинкиназы С. Мишенью действия фактора является цитоплазматическая фракция гуанилатциклазы. В реализации его эффекта принимает участие циклический АМФ. В эксперименте установлено прямое воздействие температуры на мембранный потенциал покоя, активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы и, соответственно, на контрактильные свойства гладкой мускулатуры дыхательных путей (J. Tamaoki et al., 1997).

Особое место отводится нарушениям в кальциевом гомеостазе. N. Chand et al. (1986) показали, что холодовое воздействие через фактор активации тромбоцитов увеличивает проницаемость мембран для  $\text{Ca}^{2+}$ . Предполагается участие рианодин-рецепторных каналов в регуляции внутриклеточного кальция и других механизмов, включая управляемые напряжением и рецептор-управляемые мембранные каналы, а также резервно-функционирующие кальциевые входы (SOCE). Выход кальция из SOCE, обусловленный истощением его во внутриклеточном депо, способен осуществляться посредством вторичных мессенджерных систем. В этом контексте каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP) играют важную роль в притоке и пополнении депо  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматического ретикулума. TRP-каналы являются членами подсемейства неселективных катионных каналов, чувствительных к различным агонистам, в том числе и физическим. Помимо этого, было доказано, что TRP-каналы чувстви-

тельны к С-зависимой фосфолипазе, а их изоформы TRPC3 могут взаимодействовать с кальцийрегуляторными протеинами, которые ассоциируются с передачей сигналов GPCR (двойные G протеиновые рецепторы), включая рецепторы для IP<sub>3</sub> (протеинкиназы) и рианодина (D.E. Clapham et al., 2001; J.A. Jude et al., 2008). Активированные TRP-каналы имеют перекрестную связь с другими вторичными посредниками, – например, CD38/cADPR сигнальными путями.

Описаны капсаициновые рецепторы сенсорных нейронов дыхательных путей, рецепторы, детектирующие тепло, они близки по своей структуре к капсаицину, входящему в состав перца и обуславливающему его «горячий» вкус. Капсаицин – ванилоидное соединение, которое стимулирует ноцицептивные С-волокна, в том числе в дыхательных путях. Эти рецепторы также представляют собой неселективные катионные каналы, которые структурно связаны с членами семейства ионными каналами TRP. Последние становятся активными при чрезмерном изменении температуры и функционируют как датчики, способные реагировать на болезненные тепловые стимулы. Более 10 лет назад найден один из первых рецепторов для капсаицина – TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1). Эндогенными стимуляторами для TRPV1 служат интенсивное тепло, ацидоз, определенные эндоканнабиноиды (например, анандамид), метаболиты арахидоновой кислоты. Хотя TRPV1 был отнесен к ионотропным рецепторам, для некоторых ванилоидов – таких как капсаицин, этот ионный канал пропускает и другие сигналы, связанные с активацией метаботропных GPCRs. В легких на вагусных приводящих С-волокнах TRPV1 может также быть активизирован разновидностями реактивного кислорода, но является ли это прямым эффектом или вторичным процессом в результате выброса других стимуляторов TRPV1, пока неизвестно.

В настоящее время известно о 6 термочувствительных ионных каналах, найденных у млекопитающих. Все они принадлежат к суперсемейству TRP и включают TRPV1 (VR1), TRPV2 (VRL-1), TRPV3, TRPV4, TRPM8 (CMR1 – холодной и ментоловый рецептор 1) и TRPA1 (ANKTM1). Эти каналы начинают активизироваться при различных тепловых порогах (более 43°C для TRPV1; более 52°C – TRPV2; примерно 34-38°C – TRPV3; примерно 27-35°C – TRPV4, примерно 25-28°C – TRPM8 и менее 17°C – TRPA1) и выражены в первичных сенсорных нейронах, как и в других тканях. Предположительно, TRPV1, TRPV2, TRPM8 и TRPA1 выступают как периферические тепловые рецепторы, чувствительные к боли, поскольку их пороги активации лежат в пределах вредного диапазона температур (M. Tominaga, M.J. Caterina, 2004; St.M. Pierre et al.,

2009). Белок TRPM8 одновременно служит рецептором холода и ментола (что объясняет соответствующий эффект этого химического соединения и продуктов, включающих его в свой состав). Ментол активизирует сенсорные нервы (F.V. Sant'Ambrogio et al., 1991; G. Reid et al., 2002), приводящие к ощущению холода, и обуславливает обезболивающий эффект низких температур. Согласно последним данным TRPM8 является многомодальным рецептором, так как его активностью управляет диапазон разнообразных химических и физических стимулов, в том числе колебание внутриклеточного pH, что может представлять непредвиденные трудности в различных механизмах трансдукции сигнала, изменяя порог чувствительности (D.A. Andersson et al., 2004; A. Mälkiä et al., 2007). Кроме того, существуют дополнительные эндогенные факторы, которые также вносят свой вклад в пластичность реакции терморепрецепторов – изменение плотности каналов TRPM8, их модуляция уровнем внутриклеточного  $Ca^{2+}$  (G. Reid et al., 2002; T. Rohacs et al., 2005), состояние фосфорилирования TRPM8 (L.S. Premkumar et al., 2005; J. Huang et al., 2006), переменная экспрессия калиевых каналов, действующих как температурно-зависимое торможение возбудимости (F. Viana et al., 2002). Позднее было показано, что холод – опосредованная активация  $NH_2$ -терминальносокращенного варианта TRPM8 – в эпителиоцитах легкого существенно увеличивает экспрессию IL-6 и IL-8 мРНК, двух цитокинов, известных регуляторов воспаления и реактивности дыхательных путей при разных заболеваниях (A.S. Sabnis et al., 2008). Несмотря на то, что рецептор TRPM8 – главный кандидат, реагирующий на повреждающий холодовой стимул, экспрессия TRPM8 происходит не во всех чувствительных к холоду периферических нейронах. Обнаружен новый канал TRP (ANKTM1, или TRPA1), существующий в популяции ганглионарных нейронов задних корешков спинного мозга, который в отсутствие TRPM8 активизируется холодом (G.M. Story et al., 2003). Какое место может быть отведено ему в механизме формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей – еще предстоит выяснить.

В последнее время широко обсуждается роль оксида азота как важного фактора, принимающего участие в формировании обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, вызванной термическим стимулом (С. Kotaru et al., 2001). Было найдено увеличение уровня выдыхаемого оксида азота у больных ХОБЛ с октября по декабрь (A. Bhowmik et al., 2005), а также по мере прогрессирования степени тяжести заболевания (В.С. Задонченко и соавт., 2006; С. Brindicci et al., 2005). Являясь одним из основных участников эндоте-

лиальной регуляции, он способен оказывать и слабое бронхорасширяющее действие. Показано, что блокада индуцибельной NO-синтазы после ингаляции N<sup>G</sup>-монометил-L-аргинина уменьшает обструктивную реакцию дыхательных путей к холодному воздуху (С. Kotaru et al., 2001). В эксперименте на животных описан бронхолитический эффект введения экзогенного NO после холодового бронхоспазма, опосредованного кинином (S. Yoshihara et al., 1998). Однако вопросы о том, что лежит в основе запуска активной продукции NO эпителиальными клетками под действием термического стимула и каков механизм запуска реакции, до сих пор требуют безусловного внимания, отражая системный характер связей. Отчасти повышение уровня NO в выдыхаемом астматиками воздухе связывают с активацией индуцибельной формы NO-синтазы (iNOS) воспалительными цитокинами (P. Paredi et al., 2002). Это примечательно, поскольку NO играет важную роль в регулировании сосудистого тонуса и увеличении кровотока, в том числе и бронхиального.

Предполагается участие цитокинов (IL-4, IL-5, IL-8 и IL-10) в формировании бронхоспастической реакции (S. Hashimoto et al., 2000; M.S. Davis et al., 2005), вызванной холодовым воздействием у больных астмой. О роли некоторых из них будем говорить далее.

Безусловно, мы только частично коснулись последовательности механизмов, запускающих и формирующих холодовой бронхоспазм. На самом деле процессы, происходящие в респираторном тракте, гораздо сложнее и разнообразнее. Реакция дыхательных путей на холодный воздух может существовать как изолированно, так и проявляться в сочетании с другими триггерами. Возможна ли суммация получаемых эффектов с утяжелением состояния либо у пациентов наступает рефрактерный период так называемой патологической адаптации? Наряду с этим, существенное значение имеют внутренние факторы, связанные с половыми различиями, ростом и развитием легкого, множественным полиморфизмом генов, доставшихся в наследство больному и т.д., о чем не следует забывать.

### 3.2. Осмотическая реактивность дыхательных путей

Оценивая воздействие холода на организм человека, мы невольно вычленим его из сложного комплекса природных факторов, с ним сопряженных и усиливающих его влияние. Исключительно важным экологическим показателем среды является относительная влажность воздуха. Ее сезонные изменения также оказывают опосредованное воздействие на дыхательную систему человека.

Чрезмерное высушивание дыхательных путей и, как следствие, гиперосмолярность инициируют бронхokonстрикторную реакцию, а также могут усиливать реакцию к холодному воздуху. В некоторых клинических работах отмечается устойчивая тенденция к ухудшению состояния и увеличению частоты госпитализаций больных с хроническими заболеваниями органов дыхания при наступлении холодной и влажной погоды. Особенно остро эта проблема стоит в условиях муссонного климата Дальневосточного региона; здесь неблагоприятное сочетание высокой влажности и низких температур оказывает существенное влияние на резистентность дыхательной системы (Ю.Ю. Хижняк и соавт., 2009). Так, Н.С. Прилипко и Ю.М. Перельманом (1991) у больных хроническим бронхитом установлен четкий монофазный ритм бронхиальной проходимости и воздухонаполненности легких в течение года в зависимости от среднемесячных температур окружающего воздуха и атмосферного давления, бифазный – реактивности дыхательных путей, совпадающий с аналогичным ритмом скорости ветра и относительной влажности воздуха.

Если учесть, что реакция к гипоосмолярному стимулу идентична воздействию влажного воздуха на дыхательные пути, то выявление этого патофизиологического феномена имеет важное значение для больных хроническими болезнями органов дыхания. Проведенные нами в этом направлении исследования свидетельствуют о существовании у части здоровых лиц и больных хроническими обструктивными заболеваниями легких специфической реактивности дыхательных путей к осмотическому стимулу. Клинические проявления данной реакции у больных слабо выражены, что предполагает бессимптомное течение бронхиальной гиперреактивности.

Ингаляции дистиллированной воды сопутствовал непродуктивный кашель, в меньшей степени – першение в горле, боль за грудиной – в 24% случаев, однако не у всех пациентов в дальнейшем это сопровождалось бронхоспастической реакцией по данным спирографического исследования. И наоборот, была определена группа больных (42%), хорошо перенесших исследование, но с развившимся бронхоспазмом в ответ на ингаляцию гипоосмолярного раствора.

По результатам бронхопровокационной пробы измененная реактивность на осмотический стимул встречалась более чем у 58% больных бронхиальной астмой и 53% больных хроническим бронхитом и ХОБЛ. Степень ее выраженности в разных группах существенно различалась.

В группе больных бронхиальной астмой изменения параметров бронхиальной проходимости имели однонаправленный характер, с падением показате-

лей на первой минуте после провокации и равномерным их снижением на всех уровнях бронхиального дерева (табл. 17).

Таблица 17

**Изменения параметров ПОФВ у больных бронхиальной астмой  
после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды  
(% от исходных значений)**

Показатель	Вид ингаляции		
	изотонический раствор	дистиллированная вода	
		1 мин.	5 мин.
$\Delta\text{ФЖЕЛ}$	$-2,24 \pm 0,79^{**}$	$-7,75 \pm 1,88^{***}$ $p < 0,01; p_1 < 0,001$	$-2,02 \pm 0,92^*$ $p_3 < 0,001$
$\Delta\text{ОФВ}_1$	$-2,64 \pm 0,91^{**}$ $p_2 < 0,05$	$-12,35 \pm 2,34^{***}$ $p < 0,01; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,05$	$-3,64 \pm 1,15^{**}$ $p < 0,05; p_3 < 0,001$
$\Delta\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$	$-0,46 \pm 0,63$	$-5,39 \pm 1,17^{***}$ $p < 0,05; p_1 < 0,01;$ $p_2 < 0,05$	$-1,70 \pm 0,72^*$ $p_3 < 0,001$
$\Delta\text{ПОС}$	$-2,87 \pm 1,10^*$	$-11,07 \pm 2,46^{***}$ $p < 0,05; p_1 < 0,001$	$-4,08 \pm 1,31^{**}$ $p_3 < 0,001$
$\Delta\text{МОС}_{50}$	$-1,97 \pm 2,46$	$-19,80 \pm 4,14^{***}$ $p < 0,01; p_1 < 0,001$	$-6,89 \pm 2,70^{**}$ $p_2 < 0,05; p_3 < 0,001$
$\Delta\text{МОС}_{75}$	$-0,21 \pm 3,36$	$-15,87 \pm 3,32^{***}$ $p < 0,05; p_3 < 0,05$	$-7,90 \pm 2,46^{**}$ $p_3 < 0,01$
$\Delta\text{МОС}_{25-75}$	$-1,85 \pm 2,07$	$-19,57 \pm 3,72^{***}$ $p < 0,01; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,05$	$-6,89 \pm 2,24$ $p_2 < 0,05; p_3 < 0,001$

*Примечание:* Здесь и далее  $p$  – достоверность различий показателей в сравнении с группой здоровых;  $p_1$  – достоверность различий в сравнении с больными хроническим необструктивным бронхитом;  $p_2$  – достоверность различий с больными ХОБЛ. Звездочкой отмечено статистически достоверное падение показателя после провокации (парный критерий  $t$ ) \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ;  $p_3$  – достоверность различий в сравнении с пробой ИГХВ.

Минимальные изменения значений на пятой минуте восстановительного периода связаны с тем, что состояние некоторых больных требовало неотложного применения бронхолитической терапии сразу по окончании пробы, и в дальнейших измерениях они не принимали участия. У больных хроническим необструктивным бронхитом и ХОБЛ мы не нашли столь выраженной динамики, как у больных бронхиальной астмой. Уровень снижения показателей бронхиальной проходимости в среднем по группе не достигал статистических различий между больными хроническим необструктивным бронхитом и здоровыми лицами за счет большого разброса индивидуальных значений (табл. 18). В то же время отмечено их высокодостоверное падение по сравнению с исходными

ми данными после ингаляции изотонического раствора и через 5 минут после окончания исследования.

Таблица 18

**Изменения параметров ПОФВ у больных хроническим необструктивным бронхитом после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

Показатель	Вид ингаляции		
	изотонический раствор	дистиллированная вода	
		1 мин.	5 мин.
$\Delta$ ФЖЕЛ	-1,14±0,42*	-0,33±0,69	-0,85±0,53
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	-1,89±0,57**	-1,61±0,79; p <sub>3</sub> <0,01	-2,01±0,72**
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	35,0±67,0-	-1,30±0,57*	-1,02±0,59
$\Delta$ ПОС	71,1±70,3-	-1,06±1,67	-3,08±1,39*
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	-1,48±2,06	-2,67±2,17	-1,95±1,96
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	-0,58±3,28	-6,22±3,30	-2,80±2,84; p <sub>3</sub> <0,01
$\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>	-1,31±1,83	-4,17±2,05*	-2,83±2,01; p <sub>3</sub> <0,05

У больных ХОБЛ ингаляция изотонического раствора сопровождалась тенденцией к улучшению показателей бронхиальной проходимости, в большей степени на уровне дистальных бронхов (табл. 19). Воздействие дистиллированной воды приводило к снижению скоростных параметров форсированного выдоха с максимальным падением их в первую минуту после прекращения пробы. К 5-й минуте отмечалось уменьшение отклонения ОФВ<sub>1</sub> и остальных параметров кривой поток-объем, свидетельствовавшее о восстановлении бронхиальной проходимости.

Таблица 19

**Изменения параметров ПОФВ у больных ХОБЛ после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

Показатель	Вид ингаляции		
	изотонический раствор	дистиллированная вода	
		1 мин.	5 мин.
$\Delta$ ФЖЕЛ	-0,13±0,89	-5,01±0,66***; p<0,05	1,40±0,95; p <sub>1</sub> <0,01
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	0,13±0,93	-4,60±1,99*	-1,06±0,92
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	0,14±1,29	-0,70±1,47	-0,05±0,90
$\Delta$ ПОС	0,52±1,45; p<0,05	-6,03±2,40*	-3,24±1,79
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	3,75±6,24	-8,58±3,79*	3,21±3,20; p <sub>3</sub> <0,05
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	5,75±6,02	-1,53±7,94	0,61±4,68
$\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>	2,92±5,84	-4,96±4,56	1,02±3,05

В настоящее время не существует единого мнения относительно механизмов возникновения бронхоспазма, вызванного осмотическим стимулом. В имеющихся работах описаны особенности реакции на гипотонический стимул только у больных бронхиальной астмой либо экспериментальные данные. Одно из распространенных суждений – ингаляция дистиллированной воды приводит к быстрому изменению осмолярности и электролитного баланса (L.M. Fabbri et al., 1984). Несомненный интерес представляет точка зрения В.А. Букова, Р.А. Фельбербаума (1980), касающаяся чрезмерной конденсации пара, который по сути является гипоосмолярным раствором, его скопление в области рефлексогенной зоны служит пусковым механизмом бронхоспазма. Возможно, носовая полость ведет себя как осмотический датчик, передавая информацию со слизистой дыхательных путей (N.J. Willumsen et al., 1994). Скорее всего, конденсация избытка влаги на слизистой не только обладает раздражающим действием, но и может изменять поверхностное натяжение жидкости и через эти механизмы вызывать высвобождение биологически активных веществ (E.R. McFadden et al., 1986). Хотя, безусловно, предположение спорно, и сами авторы выражали по этому поводу сомнение.

Оспаривалось непосредственное влияние гипоосмолярного раствора на клеточно-рецепторном уровне, прежде всего на тучные клетки и базофилы (С.М. Smith, S.D. Anderson, 1989). В результате воздействия на эти клетки происходит высвобождение гистамина и других медиаторов, которые прямым образом влияют на сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей. С другой стороны, инъекция воды в долевой бронх собаки стимулирует С-волокна дыхательных путей и быстро адаптирующиеся ирритантные рецепторы, вызывая рефлекторный бронхоспазм с увеличением бронхиального кровотока за счет активации неадренергических нехолинергических автономных проводящих путей (Т.Е. Pisarri et al., 1993). Имеются единичные сведения, что бронхоспазм может модулироваться реакцией бронхиальных сосудов (М.Р. Zimmerman, Т.Е. Pisarri, 2000).

В эксперименте показано, что под действием гипоосмолярного стимула происходят изменения в эпителиальных клетках, сопровождаясь их отеком и увеличением клеточного давления (J.S. Fedan et al., 1999). Кроме того, было высказано предположение о нарушениях в самой гладкомышечной клетке. Наряду с ее чрезмерным сокращением в ответ на гипоосмолярный стимул, увеличивается деполяризация клеток. Отечностью стенки дыхательных путей также объясняли результаты проведенных на добровольцах исследований R. Pelle-

grino et al. (2003), получившие более выраженную реакцию к метахолину после внутривенной инфузии физиологического раствора. Однако такая гипотеза могла только отчасти удовлетворить нас в объяснении возникновения бронхоспазма в ответ на гипотонический стимул, поскольку 7% больных в нашем исследовании имели реакцию к изотоническому раствору, значительно превышавшую пределы воспроизводимости. Скорее она была связана с высокой чувствительностью ирритантных рецепторов в ответ на механическое раздражение. С другой стороны, у астматиков с выявленной гиперреактивностью дыхательных путей к осмотическому стимулу имелась высокая скорость восстановления параметров бронхиальной проходимости и существенный прирост на ингаляцию  $\beta_2$ -агониста после пробы с дистиллированной водой, намного превышавший значения, полученные до провокации, что свидетельствовало против отека как главного механизма бронхоспастической реакции у больных бронхиальной астмой.

С этих позиций наибольший интерес представляют исследования, выполненные R.M. Effros et al. (2002), которые показали, что гипоосмолярное состояние сопровождается увеличением секреции калия. Увеличенное содержание ионов калия в межклеточной среде повышает реактивность бронхов, стимулируя выделение нервными окончаниями блуждающего нерва ацетилхолина. В то же время ингаляция дистиллированной воды снижает уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой, однако бронхообструктивная реакция, развившаяся в ответ на стимул, только частично связана со степенью уменьшения NO (M. Maniscalco et al., 2002).

Несмотря на широту фармакологической и молекулярной информации, механизмы, лежащие в основе гиперреактивности бронхов к гипотоническому стимулу, еще недостаточно хорошо поняты. Неизвестно, связаны ли изменения в осмолярности с активностью осмочувствительных нейронов либо происходят из-за механического набухания ткани с последующими изменениями в электрохимическом градиенте. Первичные афферентные нейроны, в отличие от нейронов центральной нервной системы, содержат относительно большие концентрации хлорида. Уменьшение внеклеточной концентрации хлорида, – например, изотонической декстрозой, – стимулирует афферентные нервы дыхательных путей, вероятнее всего, за счет увеличения активности специфического NKCC1 ((Na<sup>+</sup>)-(K<sup>+</sup>)-(2Cl<sup>-</sup>) котранспортер), связанного с происходящими изменениями в градиенте. Протеиновая помпа перекачивает два аниона хлорида в клетку в обмен на катионы натрия и калия. Действительно, раздражение аффе-

рентного нерва, вызванное пониженным содержанием хлора, может быть ингибировано фуросемидом (F.B. Sant'Ambrogio et al., 1993).

Идентифицированы каналы TRPV4 и варианты TRPV1 как возможные компоненты осмочувствительности. Эти TRP-каналы неселективно регулируют выделение катионов и также способны к иницированию потенциала действия, активизированному ранее. Недавними исследованиями было показано, что увеличение внутригрудной температуры активизирует вагусные легочные С-волокна. В эксперименте яремные капсаицин-чувствительные С-волокна и особенно капсаицин-чувствительные  $\delta$ -волокна – наиболее чувствительные типы волокон к гипертоническому стимулу. Ответственны ли TRP-каналы в осмотических бронхоконстрикторных реакциях – еще предстоит исследовать, поскольку предварительно введенные атропин и антагонисты нейрокиновых рецепторов 1, 2 типов уменьшают,  $\beta_2$ -агонисты полностью купируют реакцию дыхательных путей, вызванную гипервентиляцией горячим влажным воздухом (Т. Taylor-Clark, B.J. Undem, 2006; R.-L. Lin et al., 2009). Поскольку гомеостаз жидкости в организме реализуется выбросом аргинин-вазопрессина (AVP, антидиуретического гормона) из нейрогипофиза, которым в свою очередь управляют определенные и очень чувствительные «осморецепторы» в гипоталамусе. Исследователи предполагают, что ген TRPV1 может быть кодирован центральным компонентом, отвечающим за осморецепцию (R. Sharif Naeini et al., 2006).

Специфичность существующей реакции для больных бронхиальной астмой, с одной стороны, была обусловлена отсутствием в нашем исследовании каких-либо корреляционных взаимосвязей между изменениями параметров бронхиальной проходимости в ответ на ингаляцию дистиллированной воды и холодный воздух, тогда как у больных хроническим бронхитом такая зависимость существовала на уровне основного интегрального показателя ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) и носила прямой характер ( $r=0,50$   $p<0,05$ ;  $r=0,57$   $p<0,01$ ); с другой стороны, полученная у астматиков (рис. 11) сочетанная реакция к холодовому и осмотическому стимулу указывала на тяжесть состояния пациентов ( $-21,3\pm 1,96\%$  против  $-14,5\pm 2,70\%$ ,  $p<0,05$ ).

Найденные различия в характере взаимосвязей отчасти можно связать с особенностями персистирующего воспаления, повышением проницаемости капилляров, клеточным и интерстициальным отеком у больных хроническими болезнями органов дыхания. Получены интересные экспериментальные данные (Н. Mochizuki et al., 2002), свидетельствующие о том, что воспаление усиливает

реакцию дыхательных путей, вызванную ингаляцией дистиллированной воды, подавление которой происходит при предварительном введении индометацина. В то же время у больных бронхиальной астмой такой взаимосвязи не наблюдалось (A. Chetta et al., 1996). Как и в случае с холодной бронхопровокацией, скорость восстановления бронхиальной проходимости в ответ на ингаляцию бронходилататора после пробы с дистиллированной водой была высокой как у астматиков ( $\Delta\text{ОФВ}_1 - 29,8 \pm 5,01\%$ , так и у больных ХОБЛ с выявленной бронхоконстрикцией ( $\Delta\text{ОФВ}_1 - 26,4 \pm 7,05\%$ ). Это указывает на спазм гладкой мускулатуры как одну из основных причин сужения дыхательных путей. Кроме того, нами выделена группа больных (34%), у которых ингаляция дистиллированной воды, как и в пробе ИГХВ, вызывала бронхолитический эффект, что также свидетельствовало в пользу нейрогенных механизмов.

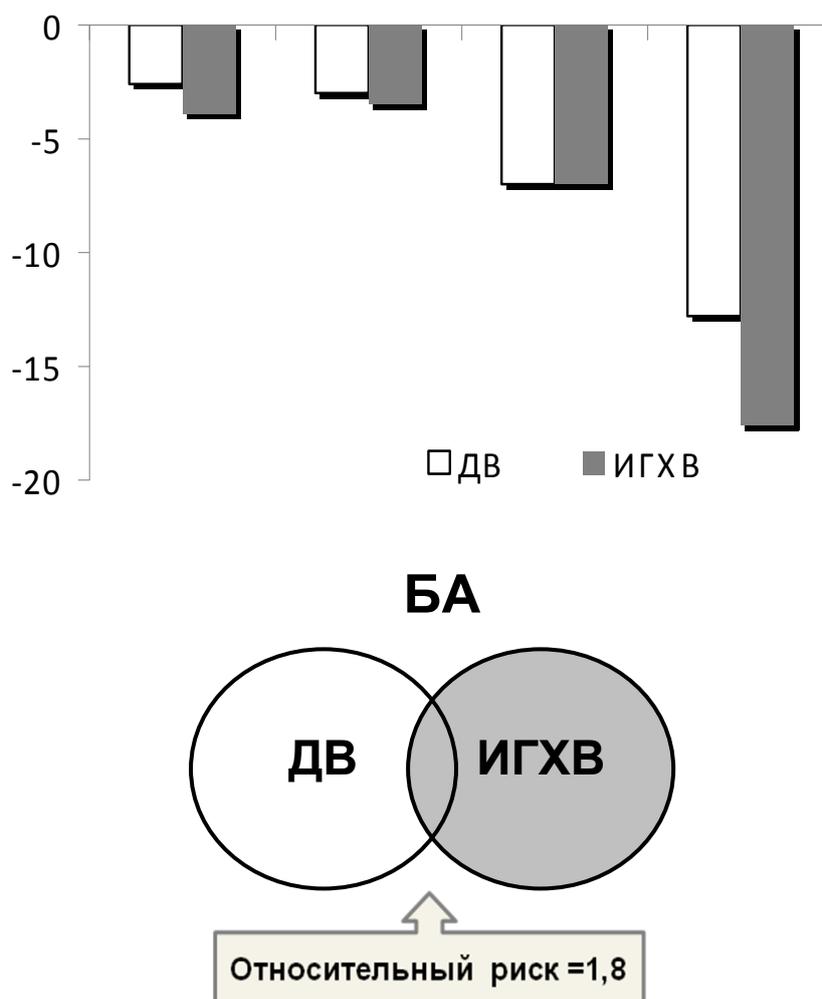


Рис. 11. Характер взаимоотношений между бронхопровокационными пробами при хронических болезнях органов дыхания.

---

Исходя из вышеизложенного, следует говорить о существовании общих механизмов в патогенезе формирования реакции на гипоосмолярный стимул у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, возможно, связанных с нарушением в регуляции чувствительных афферентных нервов дыхательных путей. Воспаление, приводящее к длительным изменениям в функции нерва, часто называемое нейропластичностью, в состоянии нарушить экспрессию различных генов, вовлеченных в продукцию нейропептидов, нейромедиаторов и различных ионных каналов, несущих двойную ответственность за изменение температуры и осмотическую регуляцию реактивности дыхательных путей.

## Глава 4. ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

### 4.1. Иммунологические механизмы реактивности дыхательных путей

Длительное экологическое воздействие низкотемпературного воздуха может приводить к астмоподобным симптомам и заканчиваться хроническим воспалением дыхательных путей, точный механизм которого до конца не понят (Е.М. Karjalainen et al., 1997; А. Lumme et al., 2003; Н.О. Koskela, 2007). Молекулярные каскады, регулирующие спровоцированные холодом реакции в легочной ткани, продолжают обсуждаться. Как полагают, при холодовом повреждении происходит изменение в продукции или высвобождении эпителиальными клетками факторов (например, цитокинов, хемокинов, лейкотриенов, нейтрофилов и т.д.), имеющих паракринные функции и способствующие увеличению реактивности дыхательных путей. В настоящей главе нами предпринята попытка оценить взаимосвязь вызванного холодом воспаления и реактивности бронхиального дерева на молекулярном уровне, исследовав цитокиновый паттерн в Th1-2 профилях, связанный с периферической продукцией антител и низкоуровневой регуляцией клеточного иммунитета и характерный для хронических воспалительных болезней органов дыхания. В первую очередь патофизиологические изменения затрагивают клеточное звено иммунного ответа со снижением Т-хелперной активности лимфоцитов. Это находит отражение в профиле цитокинов. Из всего исследованного нами спектра (табл. 20) существенное увеличение уровня секреции имели только два цитокина, ответственные за формирование Th1/Th2-воспалительной реакции. Нами найдено увеличение количества IL-4 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у больных и хроническим бронхитом, и бронхиальной астмой, что указывало на особенности текущего воспаления. В свою очередь повышенные цифры IL-4 в сыворотке крови и уменьшение соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 в большей степени у астматиков подтверждали преимущественную функциональную активность Th2-лимфоцитов, чему соответствовало увеличенное содержание общего IgE в данной группе больных.

Известно, что IL-4 не только способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов и ингибирует развитие Th1-лимфоцитов, но и может увеличивать цитолитическую активность CD<sup>8+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов. Он влияет на моноциты и макрофаги, усиливает выброс ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IFN- $\gamma$ , рост туч-

ной клетки и тем самым вместе с другими цитокинами участвует в неаллергическом воспалении, что частично объясняет увеличение его у больных ХОБЛ.

Таблица 20

**Основные показатели клеточного, гуморального иммунитета  
и цитокинового профиля при хронических воспалительных болезнях  
органов дыхания**

Показатель	Хронический необструктивный бронхит	ХОБЛ	Бронхиальная астма
Лимфоциты, %	31,6±1,28	33,1±2,31	34,8±1,35
CD3+, %	60,7±4,48	48,4±3,08	55,7±3,09
CD4+, %	47,0±3,06	36,7±2,14; p<0,05	45,8±2,81; p <sub>1</sub> <0,05
CD8+, %	14,4±4,36	12,2±3,27	17,8±2,08
CD20+, %	13,2±0,81	15,0±0,82	14,2±0,91
CD4+/CD8+	3,3±0,20	3,1±0,18	2,5±0,21; p<0,05
IgA, г/л	3,2±0,34	3,0±0,32	2,7±0,22
IgM, г/л	1,7±0,17	1,5±0,17	2,3±0,49
IgG, г/л	16,4±0,82	16,5±1,08	15,4±0,84
IgE, МЕ/мл	71,0±26,8	74,3±28,3	290,5±50,6 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01
IL-1ra, пкг/мл	302,6±29,4	289,9±23,7	301,3±24,1
IL-4, пкг/мл	39,1±8,8	40,99±9,5	55,0±13,1
IL-8, пкг/мл	9,1±0,9	9,1±1,5	10,8±1,4
IFN-γ, пкг/мл	75,6±12,8	88,0±21,1	85,0±12,4

*Примечание:* p – уровень значимости различий в сравнении с больными хроническим необструктивным бронхитом; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий в сравнении с больными ХОБЛ.

Проведенный нами контроль уровня цитокинов в крови после холодовой бронхопровокации выявил высокую вариабельность индивидуальных значений. Несмотря на это, во всех группах отмечалась тенденция к увеличению IL-1ra: после воздействия холодного воздуха его прирост составил у больных бронхиальной астмой 12,6±11,3 пкг/мл; хроническим необструктивным бронхитом – 16,0±7,9; ХОБЛ – 27,0±14,8 пкг/мл. Подобные изменения могут блокировать пролиферацию Th2-лимфоцитов.

Разнонаправленной реакцией на воздействие холодного воздуха характеризовался IL-8, являющийся мощным хемоаттрактантом нейтрофилов и участвующий в воспалительной реакции. Нами не отмечено достоверных различий в уровне его концентрации в крови у больных бронхиальной астмой и хроническим необструктивным бронхитом (0,4±1,28 и 0,02±0,49 пкг/мл соответственно), тогда как по мере формирования обструкции при ХОБЛ более характерной была тенденция к его увеличению (1,2±0,74 пкг/мл). Ранее нами было показано,

что холод может действовать повреждающе на дыхательные пути (А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, 2003), высушивая слизистую бронхов, приводя к гиперосмолярности и тем самым нарушая эпителиальный слой. С другой стороны, с утяжелением течения заболевания у больных ХОБЛ падение  $ОФВ_1$  после ингаляции холодного воздуха становилось зависимым от уровня  $IL-8$  в крови ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ), что подчеркивало роль воспалительных изменений в генезе бронхоконстрикторной реакции. Изменение в концентрации макрофагов, сопровождаемое изменением в концентрации нейтрофилов после длительного воздействия холодного воздуха, было обнаружено и M.S. Davis et al. (2002) в эксперименте на собаках.

Колебания в концентрации  $IL-4$  у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ были незначительными (в среднем по группе падение составляло  $-1,2\pm 6,16$  пкг/мл и  $-3,2\pm 3,73$  пкг/мл соответственно). Более значимое снижение имели астматики ( $12,6\pm 13,57$  пкг/мл), хотя за счет индивидуальной вариабельности оно не достигало достоверных различий. Сознаемся, что полученные значения нас удивили, поскольку у больных бронхиальной астмой мы ожидали найти увеличения уровня  $IL-4$ , как было представлено в экспериментальной работе M.S. Davis et al. (2005), предполагая прямую взаимосвязь между увеличением его продукции тучными клетками и последующей активацией  $Th2$ -лимфоцитов. По всей видимости,  $IL-4$  принимает участие, но не является прямым эндогенным триггером, запускающим аллергический механизм холодовой гиперреактивности дыхательных путей при хронических воспалительных болезнях органов дыхания, скорее всего его воздействие было опосредованным, влияющим на нитроксидергические реакции. К этому же мнению пришли В.А. Казначеев и др. (2005), исследовавшие полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с atopической бронхиальной астмой: они не получили связи между уровнем сывороточного  $IL-4$  и общего  $IgE$ .

Существуют данные, что  $IL-4$  совместно с  $IL-10$  повышают активность аргиназы и тем самым снижают содержание L-аргинина, участвующего в синтезе NO (В.И. Покровский, Н.А. Виноградов, 2005). Гипотетически острый бронхоспазм вследствие воздействия аллергена может быть вызван дефицитом NO из-за повышенной аргиназной активности (Н. Maarsingh et al., 2009). Действительно, предварительная обработка тканей специфическим ингибитором аргиназы  $N^{\omega}$ -гидрокси-нор-L-аргинином подавляет спровоцированную аллергеном гиперреактивность дыхательных путей, тогда как  $N^G$ -гидрокси-L-аргинин служит всего лишь промежуточным звеном в биосинтезе NO.

Кроме того, представлены экспериментальные данные при исследовании трахеальных клеток, показавшие, что IL-4 способен ингибировать передачу сигналов кальция от констрикторных агонистов через саркоплазматический ретикулум и рианодиновые рецепторы (M.F. Ethier, J.M. Madison, 2006). Имеются факты, свидетельствующие, что IL-4 стимулирует активизированные кальцием калиевые каналы в гладкой мышце дыхательных путей, усложняя Th2-цитокинную регуляцию дыхательных путей (G. Martin et al., 2008).

Большой интерес представляет динамика IFN- $\gamma$  после кратковременного ингаляционного воздействия холода. Поскольку его продукция в основном ограничена субпопуляцией T-лимфоцитов (CD<sup>4+</sup> и CD<sup>8+</sup>), то, предположительно, он также может играть определенную роль в формировании реакции к холодному воздуху. Нами найдено снижение уровня IFN- $\gamma$  в крови после пробы ИГХВ у больных ХОБЛ ( $12,9 \pm 12,14$  пкг/мл) и более существенное – у больных бронхиальной астмой ( $19,1 \pm 7,83$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Ранее установлено, что IFN- $\gamma$  оказывает обширное иммунорегуляторное влияние на различные клетки, не только подавляя активность Th2-лимфоцитов, но и за счет своего провоспалительного действия, стимулируя эпителиоциты дыхательных путей в выбросе цитокинов, специальных молекул адгезии, усиливая выход TNF- $\alpha$  из альвеолярных макрофагов, вызванный запуском IgE-реакции или эндотоксином, увеличивая продукцию IL-1, PAF и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> из моноцитов, оказываясь посредником цитотоксических реакций при ингибировании аллергического воспаления. Имеются сведения, что IFN- $\gamma$  усиливает также выброс гистамина. Существуют убедительные данные, что назначение экзогенного IFN- $\gamma$  предотвращает эозинофильное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей.

Более наглядные результаты получены нами при изучении больных с хо-

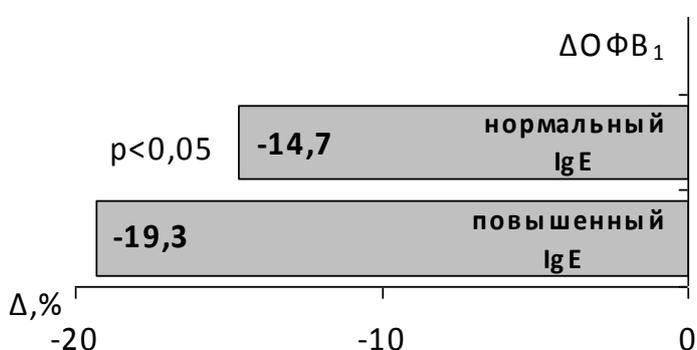


Рис. 12. Влияние повышенного уровня IgE на холодную реактивность дыхательных путей.

лодовой гиперреактивностью дыхательных путей и высоким содержанием общего IgE в сыворотке крови. Исследование исходного уровня IgE и сопоставление его с реакцией на холодный воздух показало, что повышение общего IgE в крови утяжеляет эту реакцию (рис. 12).

Учитывая, что уровень IL-4 в сыворотке не менялся после холодного воздействия, одним из возможных посредников увеличения активности IgE

служило угнетение продукции IFN- $\gamma$  CD<sup>8+</sup> лимфоцитами. Так, было обнаружено, что у лиц с повышенным содержанием IgE исходные значения ОФВ<sub>1</sub> имели тесную связь с уровнем IFN- $\gamma$  ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ). Помимо того, у них наблюдалось достоверное снижение IFN- $\gamma$  до  $23,31\pm 9,31$  пкг/мл ( $p<0,05$ ) после бронхопровокации. Описанные нами взаимосвязи выглядят более убедительно в математической модели, представленной в виде уравнения линейной регрессии:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = -12,11 - 0,041 \times \text{IFN-}\gamma - 0,014 \times \text{IgE},$$

где  $\Delta\text{ОФВ}_1$  – максимальное изменение ОФВ<sub>1</sub> после ИГХВ, выраженное в процентах от исходной величины, вне зависимости от времени наступления реакции; уровень IFN- $\gamma$  после провокации; исходный уровень IgE – у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Использование модели позволило наглядно показать вклад иммунологических механизмов (IgE-опосредованных) в процесс формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей, в основе которого лежит прежде всего классическая реакция связывания IgE с высокоаффинными рецепторами к Fc-фрагменту IgE на поверхности тучных клеток в тканях гладких мышц или на циркулирующих базофилах крови. Перекрестное взаимодействие рецепторов комплекса «антиген-IgE» вызывает активацию тучных клеток с высвобождением некоторых медиаторов воспаления, участвующих не только в формировании аллергического ответа, но и гиперреактивности бронхов. Поскольку тучные клетки и базофилы – богатый источник цитокинов, то они способны усилить IgE-зависимые реакции, не участвуя в его синтезе.

В то же время высокий уровень общего IgE в сыворотке крови потенцирует механизмы бронхоспастической реакции вне зависимости от активности Т-лимфоцитов. В классическом варианте переключение на синтез IgE опосредовано IL-4, IL-13 и молекулой CD40, относящейся к суперсемейству рецепторов TNF- $\alpha$ , который экспрессируется на всех В-лимфоцитах. Другой путь переключения классов антител на синтез IgE – взаимодействие с кортикостероидным гормоном. Гидрокортизон запускает продукцию IgE В-лимфоцитами через экспрессию белка CD40L, количество которого зависит от титра кортизола в сыворотке крови. С повышением уровня кортизола при воздействии стрессовых факторов происходит мгновенная индукция экспрессии CD40L глюкокортикоидами и запускается механизм синтеза IgE. Фактор активации В-лимфоцитов и лиганд, активизирующий пролиферацию, также способны участвовать в синтезе IgE. Они продуцируются преимущественно моноцитами и дендритными клетками под влиянием IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , липополисахаридов, CD40L (R.G. Gena et al., 2005).

IgE-зависимый механизм в большей степени присущ астматикам. Об этом свидетельствуют высокое содержание IgE в сыворотке крови, прямая связь между исходным содержанием кортизола в крови и последующей реакцией к холодному воздуху ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), а также особенности изменения цитокинового профиля после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. В то же время исследуемый спектр цитокинов нельзя полностью отождествлять с описанным механизмом, поскольку дыхательные пути человека имеют более сложную структуру реакции, когда подвергаются воздействию холодного воздуха. Недавно был идентифицирован и описан в эпителиальных клетках бронхов  $\text{NH}_2$ -терминальносокращенный вариант катионного канала TRPM8. Его активация увеличивала экспрессию некоторых критических регуляторных цитокинов и хемокиновых генов, включая IL-1 ( $-\alpha$  и  $-\beta$ ), -4, -6, -8, -10, и -13, GM-CSF и TNF- $\alpha$  (A.S. Sabnis et al., 2008a).

Найденные нами закономерности позволяют продвинуться в понимании молекулярных механизмов холодиндуцированного воспаления и формирования гиперреактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания, а также способствовать правильному подбору медикаментозной терапии.

#### 4.2. Нейрогенная регуляция реактивности дыхательных путей

Постоянство гомеостаза организма существует благодаря наличию нервных регуляторных механизмов. Они обеспечивают прием, передачу, переработку информации, посылая ее к эффекторам управляющих воздействий. Это сложный процесс, в котором заинтересованы различные структуры мозга и нервные пути, реализующие реакцию на местном, периферическом уровне. Можно считать, что факторы так называемого прямого гуморального воздействия на нейроны дыхательного центра влияют фактически только через рецепторы, ввиду чего гуморальная регуляция дыхания оказывается по существу нервной регуляцией (В.А. Сафонов, Н.Н. Тарасова, 2006). Приспособление к меняющимся условиям внешней среды, адаптивное поведение осуществляются с выраженным участием надсегментарных структур, использующих сегментарную вегетативную систему, представленную симпатическими и парасимпатическими частями, а также рядом основных нейромедиаторов.

Сформировано представление о гипоталамусе как об отделе мозга, осуществляющем взаимодействие между регуляторными механизмами, а также интеграцию соматической и вегетативной деятельности. С этой точки зрения более правильно, по мнению вегетологов (А.М. Вейн, 2003), выделение в гипоталамусе

отделов не по анатомо-физиологическому признаку (симпатический – задний и парасимпатический – передний центры), а по наличию в нем динамогенных (эрготропных и трофотропных) зон, что отражает непосредственное его участие в поддержании гомеостаза организма. Первая из упомянутых зон использует в своей деятельности преимущественно адренергические медиаторные вещества, вторая ответственна за усиление роли холин- и серотонинергических медиаторных систем. Малейшие сдвиги в гомеостазе приводят к колебаниям в гуморальных показателях и формированию соответствующих поведенческих актов. Близость к гипофизу позволяет говорить о гипоталамусе как об основном участнике нейроэндокринной регуляции, который включает железы внутренней секреции в систему целостных реакций организма, в частности реакций стрессового характера, в том числе на воздействие холодного воздуха. В то же время сведения, касающиеся участия центральных нервных механизмов в управлении тонусом бронхиальными мышцами, отличаются фрагментарностью и в целом не систематизированы.

#### ***4.2.1. Изменения рецепции и формирование бронхотонических нарушений***

Считается, что в основе чрезмерной реакции бронхов лежат нейрогенные нарушения тонуса бронхиальных мышц, связанные, в первую очередь, с изменением чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей. Однако первичность этих изменений в отношении возникающего бронхоспазма до сих пор остается предметом дебатов. Поскольку механизмы регуляции бронхотонического тонуса имеют многоэтажную иерархическую структуру, были использованы два пути оценки нарушений автономной регуляции: на органном (периферическом) уровне, подразумевающим исследование адрено- и холинорецепторной реактивности гладкомышечного комплекса дыхательных путей, и организменном уровне – путем анализа особенностей вегетативного тонуса, который дает представление о гомеостатических и адаптивных возможностях в целом.

В связи с этим изучалась реакция дыхательных путей на ингаляцию  $\beta_2$ -адреномиметического препарата фенотерола и блокатора М-холинолинорецепторов ипратропия бромида. Исследование функции надсегментарного и сегментарного отделов вегетативной нервной системы проводилось в форме специализированных опросников (А.М. Вейн, 2003) и кардиоритмограмм, регистрирующих основные субъективные и объективные вегетативные показатели. По совокупности полученных данных определялся исходный вегетативный статус, степень напряжения регуляторных систем в покое и во время бронхопровокационной пробы с холодным воздухом. Суммирование симптомов в баллах позволяло оценить сбалансированность симпатического и парасимпатического влияния (эйтонию), дисба-

ланс и напряжение вегетативной регуляции с преобладанием того или другого отдела вегетативной нервной системы, степень вегетативной дисфункции.

В научных кругах сложилось единое мнение, что в периферической регуляции бронхиального тонуса используется широко распространенный принцип двойной симпатической и парасимпатической иннервации. Реакции на стимуляцию, исходящую от этих систем, чаще всего являются противоположными. Этот антагонизм не только отражает высококоординированные взаимодействия внутри центральной нервной системы, но и обеспечивает более точный контроль вегетативных реакций на местном уровне, реализуясь через холин- и адренергические нервные волокна с высвобождением таких нейромедиаторов как ацетилхолин и норадреналин из постганглионарных нейронов. Характер взаимосвязи между прохождением импульсов по нервному волокну и высвобождением медиаторов находится под влиянием целого ряда факторов – как эндогенных, так и экзогенных, способных усилить либо подавить воздействие, воспринимаемое через М-холинергические и  $\alpha$ -,  $\beta$ -адренергические рецепторы гладкомышечных клеток бронхов, функционально связанные с системой аденилат- и гуанилатциклазы клеточных мембран (рис. 13).

Исследование периферической М-холин- и  $\beta_2$ -адренергической рецепции у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой показали явные различия в реакции на бронходилатационные препараты. Выявленный у больных хроническим бронхитом бронхолитический эффект нарастал по мере формирования обструкции и превалировал у лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (рис. 14).

Оценивая степень бронходилатационного ответа индивидуально у каждого пациента, мы обнаружили значимое увеличение основного интегрального показателя  $ОФВ_1$  на ингаляцию фенотерола у 8% больных хроническим необструктивным бронхитом и у 25% больных ХОБЛ ( $\chi^2=7,30$ ;  $p<0,01$ ); в дополнение к этому у 20% лиц имелся изолированный прирост скоростных показателей  $МОС_{50}$  и  $МОС_{25-75}$ .

Представляется важным, что 6% больных хроническим бронхитом ответили парадоксальной реакцией на ингаляцию  $\beta_2$ -адреномиметика с ухудшением параметров бронхиальной проходимости, превышавшей нижнюю границу нормального диапазона. Увеличение  $ОФВ_1$  на ингаляцию ипратропия бромида зарегистрировано у 12% больных хроническим необструктивным бронхитом и у 34% – ХОБЛ ( $\chi^2=8,32$ ;  $p<0,01$ ). Помимо этого, в 13% случаев найдено улучшение показателей на уровне дистальных бронхов, а у 4% больных хроническим бронхитом имелось ухудшение параметров кривой поток-объем форсированного выдоха.

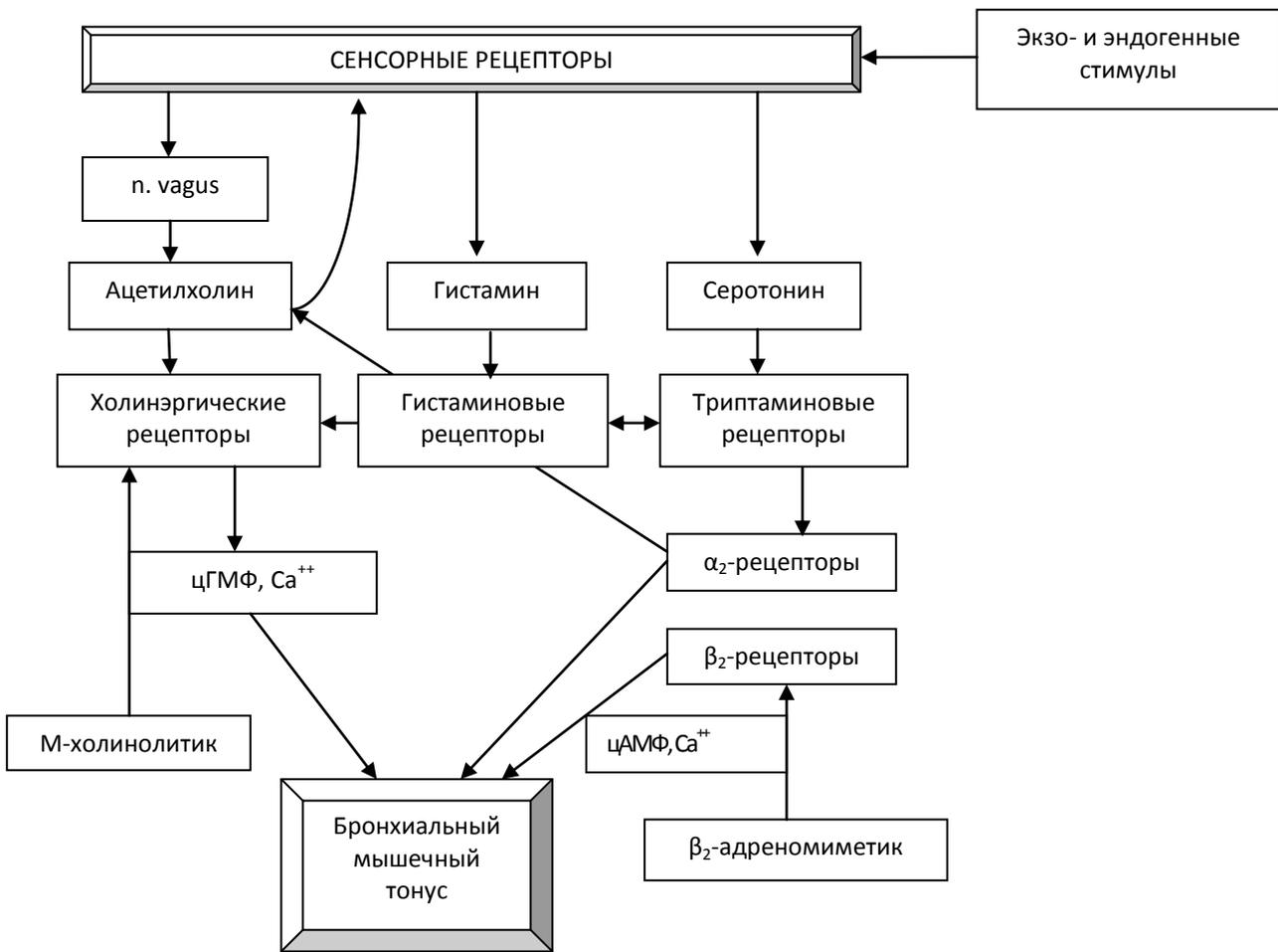


Рис. 13. Условная схема периферической регуляции бронхиального тонуса (по Ю.Б. Белоусову и соавт., 1993).

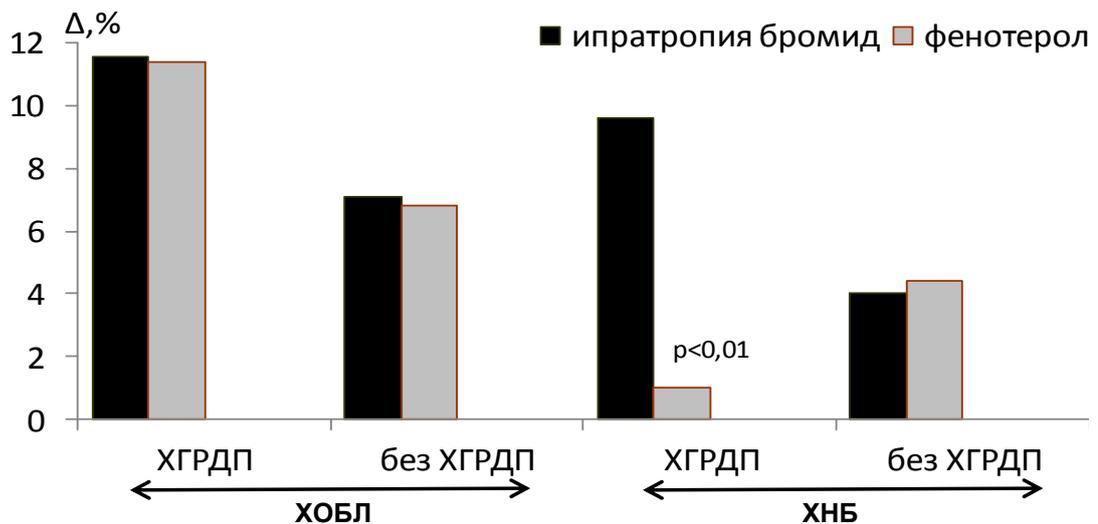


Рис. 14. Динамика ОФВ<sub>1</sub> (% от исходной величины) на ингаляцию фенотерола и ипратропий бромид у лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГРДП) и без холодовой гиперреактивности дыхательных путей; p – достоверность различий между лекарственными препаратами (парный критерий t).

Мы не нашли совпадения реакций по  $ОФВ_1$  в ответ на оба бронхолитика при индивидуальной оценке каждого пациента с хроническим необструктивным бронхитом, за исключением одного, который имел парадоксальный ответ на введение фенотерола и существенное улучшение после ингаляции ипратропия бромидом. Похожая картина наблюдалась и у больных ХОБЛ. Только у 5% получен достоверный прирост показателей поток-объем форсированного выдоха в ответ на ингаляции обоих препаратов, при этом у одного из пациентов констатировалось явное ухудшение бронхиальной проходимости после ингаляции М-холинолитика.

Возможной причиной диссоциации реакций может служить нарушение в эпителиальной выстилке дыхательных путей. Как было показано ранее, удаление эпителия ослабляет релаксацию бронхов, снижает активность нейтральной эндопептидазы, способствуя нейрогенному воспалению в респираторном тракте. Кроме того, продукция ацетилхолина в дыхательных путях не ограничена парасимпатической нервной системой, он вполне может продуцироваться эпителием бронхов, клетками воспаления (I.K. Wessler, C.J. Kirkpatrick, 2001). Повреждение эпителиальных клеток и, как следствие, хронизация воспалительного процесса, ремоделирование стенки приводят к потере эластичности структур бронхиального дерева, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных тканей, уменьшению количества функционирующих рецепторов, снижению их активности. Выявленное нами парадоксальное ухудшение параметров бронхиальной проходимости отчасти могло быть вызвано ранним экспираторным закрытием

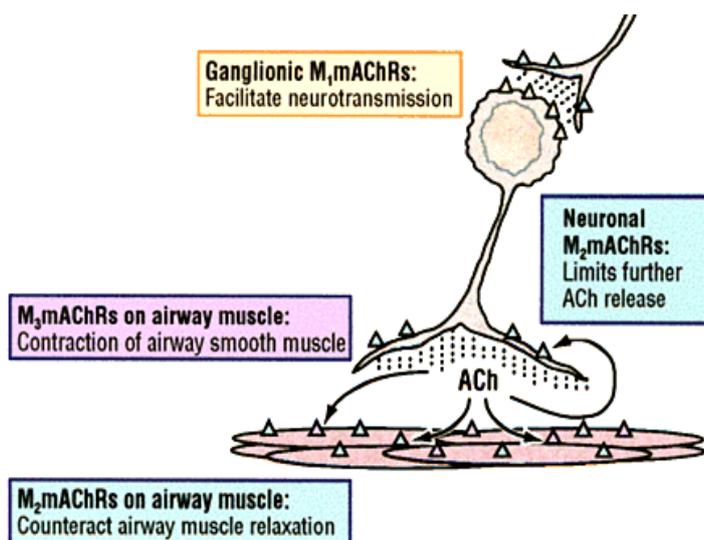


Рис. 15. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChRs) в легочных парасимпатических нервных окончаниях и гладкой мышце дыхательных путей.

дыхательных путей из-за потери упругости бронхиальной стенки либо вследствие происходящих изменений в уровне нейронного контроля, формирующихся нарушений холин- и адренергической регуляции. В легких в дополнение к  $M_2$ - и  $M_3$ -мускариновым рецепторам (MR) найдены  $M_1$ -рецепторы в холинергическом ганглии, где они функционируют, способствуя нейротрансмиссии (рис. 15). Ацетилхолин (ACh), высвобождаемый парасимпатиче-

скими нервами, стимулирует  $M_3$  mAChRs гладких мышц, приводя к констрикции дыхательных путей.  $M_2$  mAChRs облегчают  $M_3$  mAChR-опосредованное сокращение, противодействуя цАМФ-опосредованной релаксации.  $M_1$  mAChRs, найденные в пределах парасимпатических ганглиев, облегчают холинергическую нейротрансмиссию (по К.Е. Belmonte, 2005). Антихолинергические препараты вызывают бронходилатацию, ингибируя действие ацетилхолина на  $M_3$ - и  $M_1$ -мускариновые рецепторы. Однако эти препараты также ингибируют  $M_2$ -мускариновые рецепторы на постганглионарных нервах, что, наоборот, способствует выходу ацетилхолина, ограничивая эффективность действия препаратов (L.S. On et al., 2001). Следует сказать, что при обострении ХОБЛ может возникать дисфункция  $M_2$ -мускариновых рецепторов, а это приводит к неконтролируемому выбросу ацетилхолина. Существует ряд экспериментальных исследований, в которых показано подавляющее влияние вирусов и эозинофилии на функцию данных рецепторов (A.D. Fryer, D.B. Jacoby, 1991; N. Durcan et al., 2006) через нейраминидазы, расщепляющие на части  $M_2$ -рецептор, а также через пока еще не полностью описанные механизмы, вовлекающие макрофаги,  $CD8^+$  лимфоциты и, возможно,  $IFN-\gamma$  (R. Gosens et al., 2006).

С другой стороны,  $M_2$ -мускариновые рецепторы, избирательно присоединяясь к G протеину и  $G\alpha_{o/i}$ , противодействуют релаксирующему действию  $\beta_2$ -рецепторов, ингибируя накопление циклического аденозинмонофосфата (К.Е. Belmonte, 2005). Эта основная парадигма передачи сигналов является общей и для других двойных G-протеиновых рецепторов (например, гистаминовых  $H_1$  и цистеиниллейкотриеновых-1), чье возбуждение также вызывает сокращение в гладкой мышце дыхательных путей (С.К. Billington, R.B. Penn, 2002).

Имеются единичные сведения, что  $M_3$ -мускариновые рецепторы способствуют вазодилатации в стенке дыхательных путей, что может приводить к изменению ответа на бронхолитик. В то же время установлено опосредованное влияние на гладкую мышцу симпатических нервных окончаний, которые подходят к холинергическим ганглиям, модулируя выброс норадреналина и тем самым уменьшая активность холинорецепторов. Следует учитывать, что некоторые медиаторы, в частности ацетилхолин, освобождаясь из нервных окончаний, действуют на рецепторы, встроенные в мембрану этого нервного окончания, тогда как синаптическая инактивация норадреналина определяется обратным захватом, с помощью которого пресинаптический нейрон удаляет нейротрансмиттер из синаптической щели обратно в нервное окончание (А.Л. Зефиоров, 2005; М.А. Nahhiu, 2003).

Изменения в холинергической регуляции в большей степени затрагивают больных ХОБЛ, что видно по количеству пациентов, отреагировавших на М-холинолитик. Заметна существенная разница в реакции на оба препарата у больных бронхиальной астмой (рис. 16).

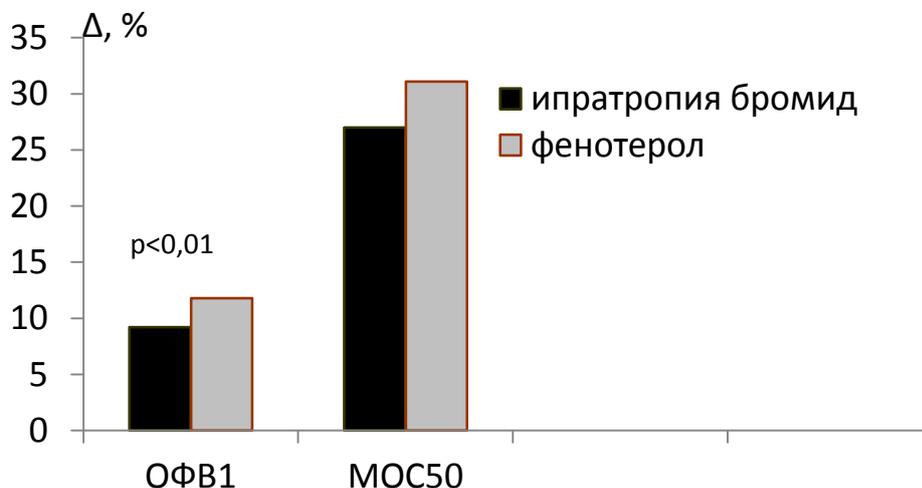


Рис. 16. Изменения параметров ПОФВ после ингаляции фенотерола и ипратропия бромида у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (% от исходных значений);  $p$  – достоверность различий между лекарственными препаратами (парный критерий  $t$ ).

На ранней стадии развития заболевания 48% астматиков имели значимый прирост  $ОФВ_1$  после ингаляции фенотерола, дополнительно в 10% случаев наблюдалось изолированное улучшение параметров бронхиальной проходимости на периферическом уровне. В меньшей степени пациенты реагировали на ипратропия бромид, у 36% значимо увеличивался  $ОФВ_1$  ( $\chi^2=0,54$ ;  $p>0,05$ ), у 14% больных отмечена динамика скоростных показателей на уровне дистальных бронхов. Сочетанная реакция на оба препарата регистрировалась в 22% случаев. Любопытно, что никто из астматиков в начальной стадии болезни не имел парадоксальной реакции на бронхолитические препараты, как прослеживалось при хроническом бронхите. Прежде всего это связано с тем, что механизм расслабления бронхов после острого бронхоспазма у данных больных в основном реализуется через  $\beta_2$ -адренорецепторы. Полученный нами высокий прирост показателей бронхиальной проходимости на ингаляцию  $\beta_2$ -агонистов свидетельствовал о снижении функциональной активности  $\beta$ -адренорецепторов и существующем исходном гипертонусе гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Наиболее распространенной в 70-80 гг. теорией, объясняющей механизмы нарушения адренорецепции у больных бронхиальной астмой, являлась тео-

рия, предложенная А. Szentivanyi (1968), согласно которой изменения в состоянии  $\beta$ -рецепторов могут сопровождаться снижением их чувствительности к катехоламинам, уменьшением числа самих рецепторов, превращением в  $\alpha$ -рецепторы, нарушением сопряженности с аденилатциклазной системой. С другой стороны, была найдена высокая плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов на мембранах гладкомышечных волокон бронхов (D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005). Предполагается, что их плотность в легких составляет  $10,9 \pm 1,0$  пмоль/г ткани и по последним данным не различается у здоровых и больных астмой (А.В. Емельянов, 2006).

В настоящее время считается доказанным, что  $\beta$ -адренорецепторы существуют в двух состояниях – активном и неактивном, уравновешенных между собой, с преобладанием инактивированной формы. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов сопровождается освобождением  $\alpha$ -субединицы  $G_s$ -протеина от связи с молекулой гуанозинтрифосфата, приводя к увеличению активности одной или более изоформ аденилатциклазы, катализирующей синтез цАМФ из аденозинтрифосфата (АТФ). Последний повышает активность протеинкиназы А (ПКА) и (скорее всего) протеинкиназы G, которые фосфорилируют клеточные белки, чтобы вызвать изменение функции клетки. Это в свою очередь приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  за счет уменьшения гидролиза фосфотидилинозитола и стимуляции  $Ca^{2+}/Na^+$  обмена, а также активации  $K^+$ -каналов (maxi-K) в гладких мышцах дыхательных путей, способствуя выходу калия из клетки и облегчая расслабление. Доказано, что активация  $K^+$ -каналов может быть осуществлена и прямым взаимодействием с  $\alpha$ -субединицей  $G_s$ -протеина независимо от цАМФ- и ПКА-механизмов расслабления гладких мышц. Имеются сведения о ПКА-независимых увеличениях цАМФ вследствие репрессии выброса цитокинов и апоптозных реакций. Найдены новые  $\beta_2$ -адренорецепторные сигнальные каскады, включающие активацию тирозинкиназы, серина через подавление  $\alpha$ -субединиц  $G_s$ -,  $G_i$ -протеинов, приводя к Rap-1-зависимым реакциям (рис. 17). Помимо того, существует динамическое взаимодействие между  $\beta_2$ -адренергической активностью рецептора и  $G_q$ -соединением рецептора, который направлен на сокращение дыхательных путей благодаря своей связи с  $M_3$ -рецепторами; последние способны активизировать фосфолипазу C с продукцией 1,4,5-трифосфатинозитола. Удаление этого бронходилататорного пути заканчивается констрикторной реакцией к метахолину (M.A. Giembycz, R. Newton, 2006).

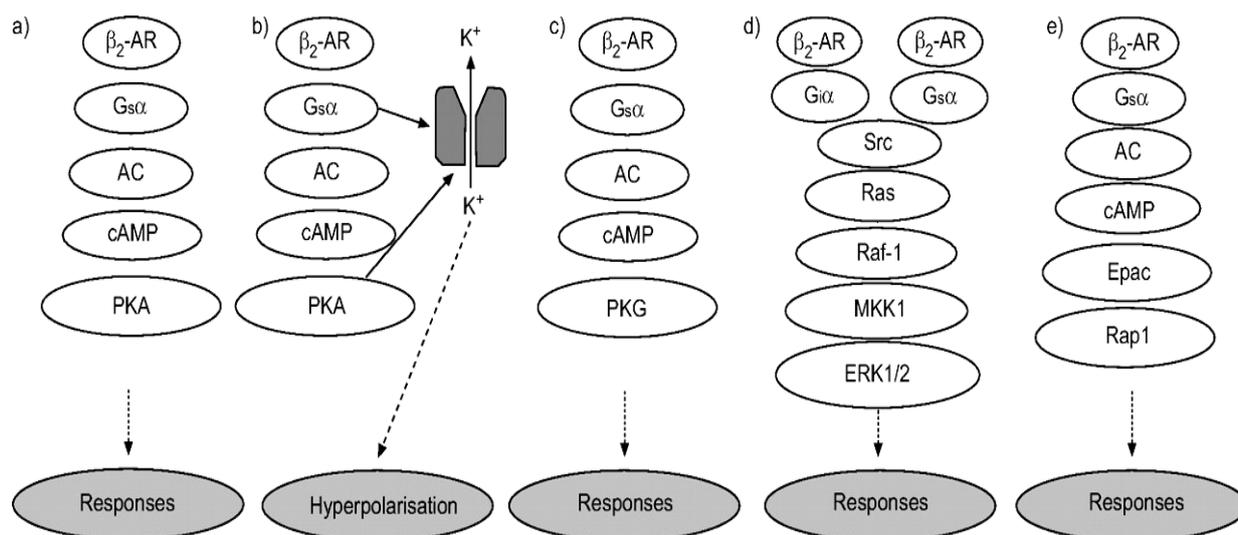


Рис. 17. Множественные цАМФ-зависимые сигнальные пути  
(по М.А. Giembycz, R. Newton, 2006).

*Примечание:* cAMP – циклический аденозинмонофосфат; AC – аденилатциклаза;  $\beta_2$ -адренорецептор ( $\beta_2$ -AR); стимулирующий G-протеин ( $G_s$ ), ингибиторный G-протеин ( $G_i$ ), подтип  $\alpha$ ; PK – протеинкиназа (A,G); Src – серин; ERK – (extracellular signal–regulated kinase) экстрацеллюлярная сигнально-регулируемая киназа; MKK – (mitogen-activated protein kinase) митоген-активированная протеинкиназа; R – рецептор; Epac – прямо активируемая cAMP, независимо от PKA; Responses – реакция; Hyperpolarisation – гиперполяризация.

В свою очередь  $\alpha$ -адренорецепторы сопряжены не только с  $G_i$ -белком, ингибирующим аденилатциклазу, но и с каскадом  $G_p$ -белков, активизирующих фосфолипазу C, при активации которой посредством гидролиза образуется диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Последний, взаимодействуя со специфическими каналами, приводит к массивному выбросу  $Ca^{2+}$  из внутриклеточного депо эндоплазматического ретикулума.

Безусловно, механизм саморегуляции клетки достаточно сложен и до конца не изучен, плотность и аффинитет рецепторов зависят от многих как эндо-, так и экзогенных факторов. Преобладающий подкласс адренорецепторов, вид G-белков, активность аденилатциклазы, фосфолипазы C, размер внутриклеточного пула  $Ca^{2+}$  могут определять разнонаправленные изменения уровня цАМФ, диацилглицерола и инозитола-1,4,5-трифосфата. Эти соединения, выполняющие функции посредников в процессе передачи сигнала, активизируют специфические формы протеинкиназ, что является непосредственной причиной изменения функционального состояния клеток и их ответа на бронхолитический препарат у больных бронхиальной астмой.

Признаком локальной дисрегуляции бронхиального тонуса является и обнаруженная нами разобщенность взаимосвязей между различными про-

вокационными стимулами. Если больные на ранней стадии развития хронического необструктивного бронхита имели тесную корреляцию между холинергическими, адренергическими компонентами, реакцией бронхов к холодному воздуху и гипоосмолярному раствору, то по мере формирования обструкции у больных ХОБЛ и при бронхиальной астме она ослабевала либо полностью исчезала (рис. 18).

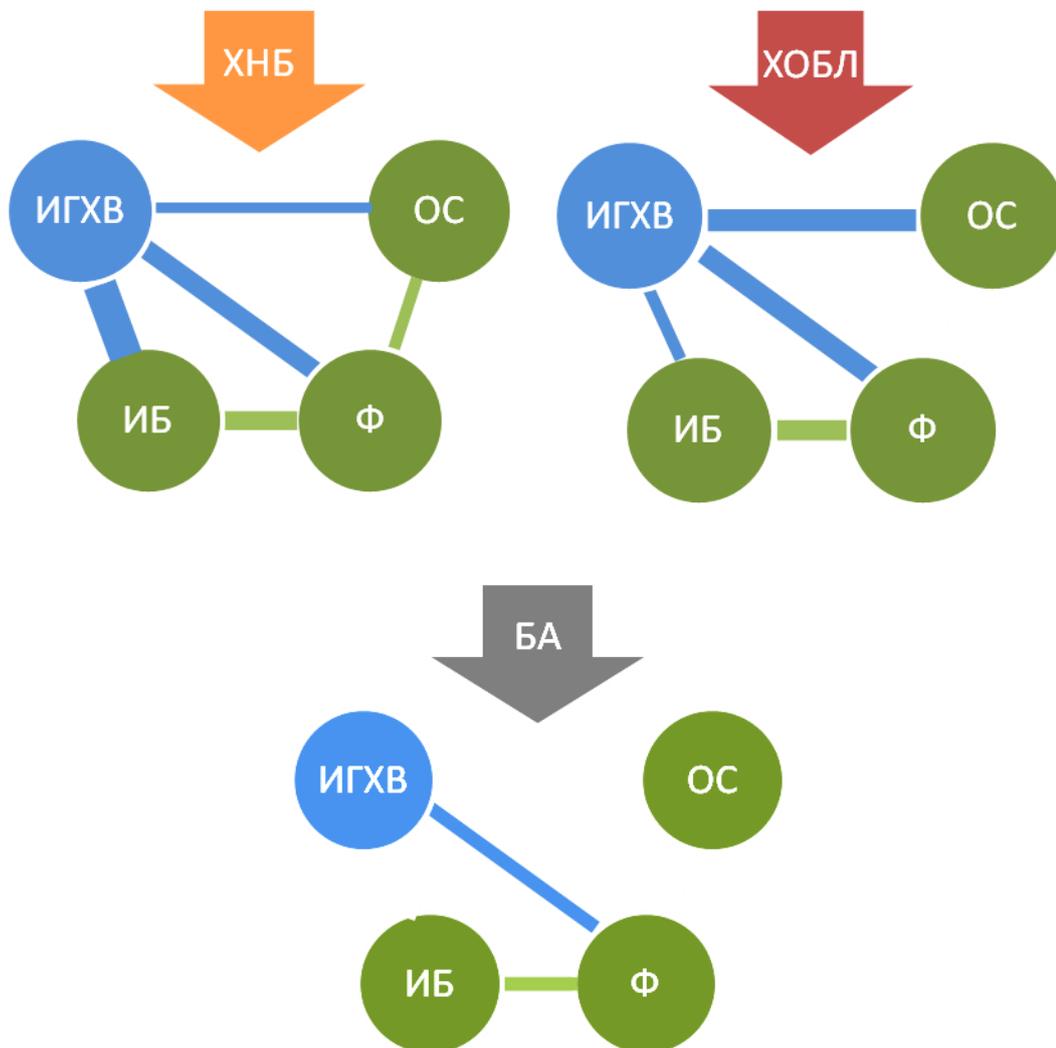


Рис. 18. Характер и степень выраженности корреляционных взаимосвязей при хронических болезнях органов дыхания (толщина линий обозначает степень взаимосвязи), ИГХВ – холодовой стимул, ОС – осмотический стимул, ИБ – ипратропия бромид, Ф – фенотерол.

Выявленные закономерности, безусловно, затрагивают и другие механизмы регуляции бронхиального тонуса, в том числе вышестоящие уровни и скорее всего связаны с десинхронизацией сегментарных контуров регуляции вегетативных функций.

#### 4.2.2. Изменения вегетативной регуляции бронхиального тонуса

В классическом представлении парасимпатическая нервная система – доминирующий нейронный путь в управлении тонусом гладкой мускулатуры дыхательных путей. Поскольку в основе любой рефлекторной реакции лежит либо увеличение активности одного или нескольких автономных нервных путей, либо изменение базового холинергического тонуса, то, соответственно, малейшие колебания в возбуждении и угнетении афферентных и эфферентных проводящих путей добавляют сложность в управлении диаметром бронхов. Именно афферентный сигнал определяет характер дальнейшего взаимодействия с другими физиологическими системами, которые модулируют ответную реакцию организма, включая патологическую. В данной связи безусловно важно, какой тонус исходно превалировал в дыхательных путях, а также уровень его активности.

Предполагают существование «отправной точки» для осуществления гладкомышечного сокращения, благодаря которой может быть достигнута реакция в ответ на физиологические и патофизиологические стимулы (В.Ж. Санинг, 2006). В здоровом легком преганглионарные нервы, возбуждающие парасимпатические ганглии дыхательных путей, вызывают потенциалы действия с относительно высокими частотами, в диапазоне 10-20 Гц. В результате этого базальный тонус гладкой мышцы дыхательных путей ограничен ганглионарной и постганглионарной холинергической активностью нерва, в которой ацетилхолин является главным нейромедиатором.

Точность, с которой преганглионарные импульсы транслируют в постганглионарные потенциалы действия, относительно низка (подразумеваемая фильтрующую функцию этих ганглиев). Всевозможные острофазовые воспалительные медиаторы, включая гистамин, простагландин D<sub>2</sub> и брадикинин, в состоянии уменьшить функцию фильтрации и, следовательно, увеличить ганглионарную холинергическую передачу, взаимодействуя с любыми из 5 мускариновых рецепторов. Похожая картина характерна и для тахикининов (субстанции Р и нейрокинина А), высвобождаемых из немиелинизированных сенсорных С-волокон дыхательных путей, в большинстве своем относящихся к капсаициновым.

В настоящее время широко обсуждается участие чувствительных вагусных нервов в восприятии и передаче информации центральной нервной системе через индукцию потенциалов действия сенсорных нервов дыхательных путей, приводящих к открытию катионных каналов в мембране нервных окончаний с

последующей ее деполяризацией. Изменение активности потенциалов посредством центральной нервной системы инициирует изменение различных ощущений и сердечно-легочных рефлексов. Триггерами для получения как физиологических, так и патологических реакций с чувствительных нервов дыхательных путей может служить любое механическое раздражение, воспалительные медиаторы, рН, температура и осмолярность, которые воздействуют на ионотропные и метаботропные рецепторы, либо другие независимые механизмы (Т. Taylor-Clark, В. J. Undem, 2006; L. Kubin et al., 2006).

Несмотря на имеющуюся информацию, существуют огромные пробелы в понимании нервного контроля дыхательных путей даже здорового легкого. Прежде всего потому, что механизмы холинергической регуляции бронхиального тонуса тесно сопряжены с нехолинергическими, гуморальными факторами – медиаторами, гормонами и множеством других биологически активных веществ, образующихся в бронхолегочной системе либо утилизирующихся из кровотока. В данной связи особая роль отводится нейроэндокринной системе дыхательных путей, которая расположена диффузно и представлена как одиночными нейроэндокринными клетками, так и их скоплениями – нейроэндокринными тельцами, продуцирующими большой спектр аминов и регуляторных пептидов, взаимодействуя локально на клеточном уровне паракринным или нейрокринным путем в качестве нейротрансмиттеров и/или нейромодуляторов. Следует сказать, что при соответствующей стимуляции одновременно выделяется несколько биогенных аминов путем экзоцитоза, что обеспечивает их разностороннее влияние на многие процессы в организме (Е.В. Евсюкова, 2006; D. Adriaensen et al., 2006). Поскольку нейроэндокринные тельца находятся в тесном контакте с афферентными и эфферентными нервными окончаниями холинергических, адренергических и неадренергических нехолинергических нервных волокон, следует говорить о модулировании их активности вышестоящими уровнями. Учитывая, что холинергическая и нехолинергическая парасимпатическая иннервация дыхательных путей являются скорее всего независимо регулируемые, но действующими синергично, дисрегуляция любого из перечисленных звеньев может вызывать гиперреактивность бронхов.

С одной стороны, автономная регуляция бронхиального тонуса напрямую связана с управлением ее отделами центральной нервной системой (корой большого мозга и вегетативными центрами в стволе мозга), координирующими эфферентный поток вегетативных импульсов с высшими психическими функциями, но, с другой стороны, она обладает определенным автоматизмом. В со-

стоянии относительного покоя, когда нет возмущающих воздействий и отсутствует активная работа любого характера, сегментарная нервная система может обеспечить существование организма, осуществляя автоматическую деятельность, без участия надсегментарных уровней регуляции, применяя правило двойной иннервации. Реакции вегетативной нервной системы, подобно реакциям соматической нервной системы, индуцируются немедленно и рассеиваются быстро в противоположность более медленным и более длительным реакциям, опосредуемым циркулирующими в крови гормонами, что имеет безусловное значение для процесса адаптации. Включаются механизмы гомеостатической регуляции, под воздействием которых система стремится вернуться в исходное состояние или приблизиться к таковому – так называемой условной либо патологической адаптации. Вначале активизируются энергетические и пластические ресурсы дыхательной системы, а если таковых недостаточно, то возникает необходимость подключения всего организма.

При изучении общего вегетативного статуса в покое у обследованных нами больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой не обнаружено существенных межгрупповых различий в его функциональном состоянии. Среди пациентов преобладали лица со смешанным вариантом вегетативного тонуса (рис. 19А). Сформировавшееся ранее понятие антагонистических взаимоотношений между симпатической и парасимпатической вегетативными нервными системами существенно изменилось. В настоящее время считается, что усиление функционирования одного отдела в нормальных физиологических условиях приводит к компенсаторному напряжению в аппарате другого отдела, возвращая систему к гомеостазу (А.М. Вейн, 2003). Однако у части пациентов в силу разных причин (возраст, длительность заболевания и т.д.) способность к адаптации меняется, приводя к увеличению симпатических и парасимпатических реакций. Выявленная у больных с напряженным вегетативным балансом высокая степень вегетативной дисфункции (рис. 19Б) отражала существующие проблемы на всех уровнях регуляции. Хотя считается, что определенные вегетативные реакции являются специфическими, многие из них генерализованы и влияют на ряд эффектов в различных органах.

Следовало ожидать, что лица с преобладающим парасимпатическим типом вегетативной нервной системы изначально готовы ответить более значимыми изменениями показателей вентиляционной функции легких на любую бронхопровокацию. Отправной точкой служила констатация многими исследователями факта холинергической дисрегуляции у больных бронхиальной аст-

мой и ХОБЛ (Р.Х. Зулкарнеев и соавт., 2006; К.Е. Belmonte, 2005; В.Ж. Canning, 2006), а также найденная нами связь между выраженностью вегетативной дисфункции и реакцией бронхов на М-холинолитик (А.Г. Приходько и соавт., 2006).

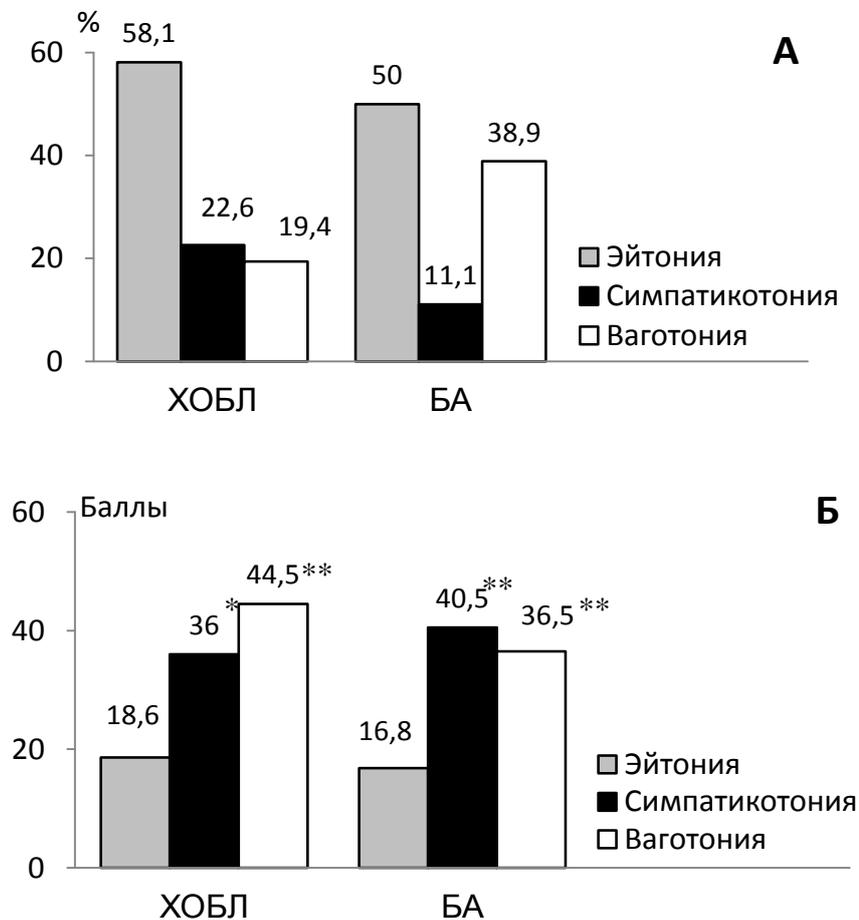


Рис. 19. Вегетативный статус (% от числа больных в группе) (А) и уровень вегетативных нарушений (баллы) (Б) у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) с различными типами вегетативной нервной системы. Звездочкой представлены различия в группе по отношению к эйтонии (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ).

Нами обнаружена синергичность в реакциях на различные стимулы у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с одинаковым типом вегетативной нервной системы. Однако некоторым открытием явилось то, что восприятие температуры вентилируемого воздуха во время холодной бронхопровокации у лиц с различными типами вегетативной нервной системы протекало по-разному. Было обнаружено усиление реакции на пробу ИГХВ у больных с повышенной симпатической активностью, что, безусловно, отражало роль симпатoadреналовой системы в механизмах развития холодной гиперреактивности дыхательных путей и свидетельствовало об изменении эрготропной функции в поддержании адаптивной реакции организма к острому холодному воздействию (рис. 20).

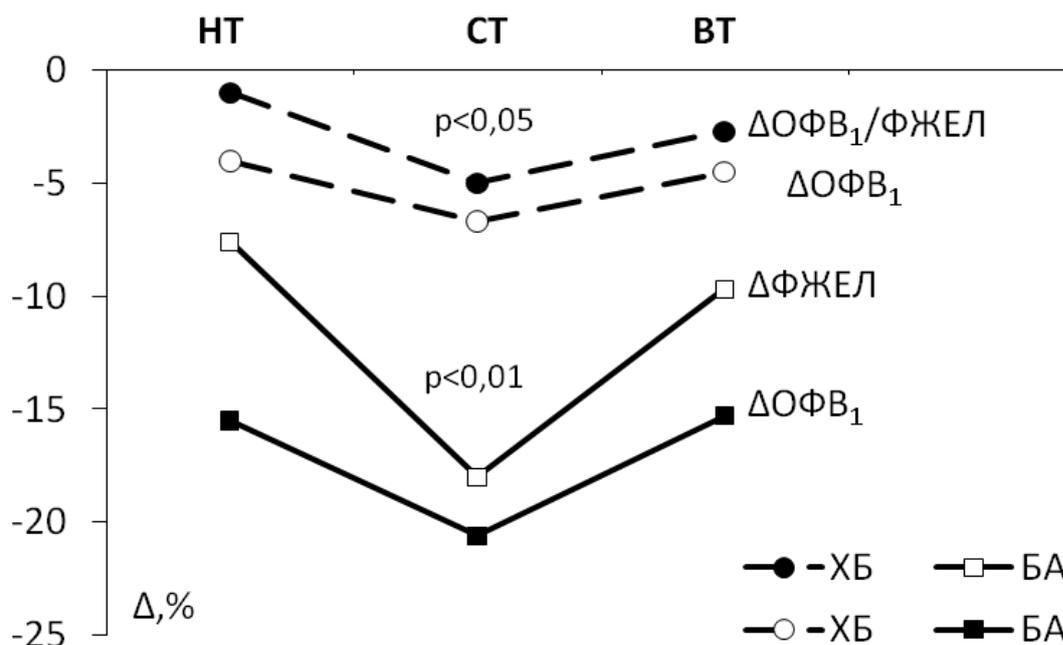


Рис. 20. Реакция дыхательных путей на холодное воздействие у больных с разными типами вегетативной нервной системы (% от исходной величины). НТ – нормотоники, СТ – симпатикотоники, ВТ – ваготоники.

Выявленные нарушения в большей степени касались больных бронхиальной астмой, затрагивая у них не только дыхательную, но и сердечно-сосудистую систему (рис. 21-22). У астматиков имелся неадекватный прирост ЧСС в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом.

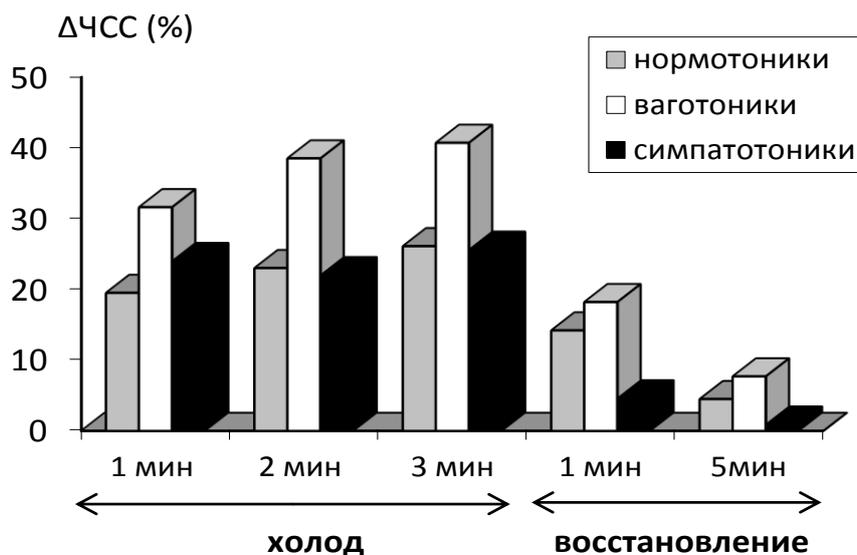


Рис. 21. Динамика ЧСС на протяжении пробы ИГХВ у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ с разными типами вегетативной нервной системы (% от исходных значений).

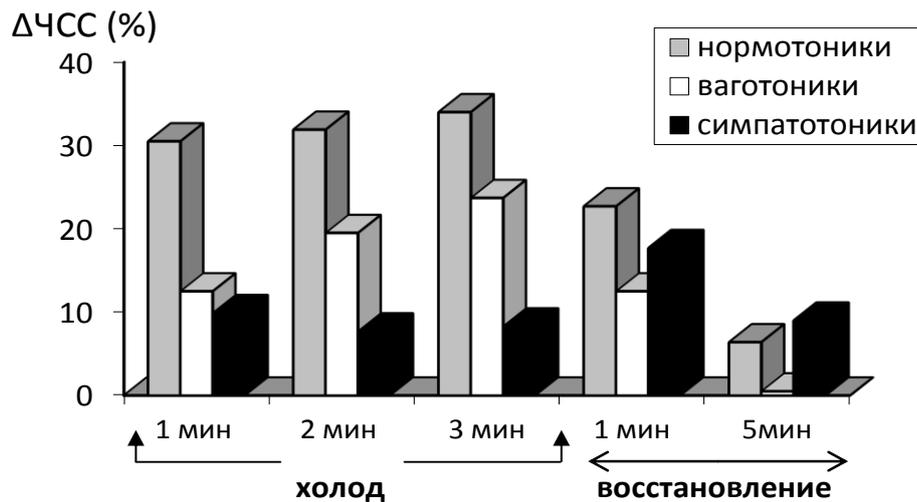


Рис. 22. Динамика ЧСС на протяжении пробы ИГХВ у больных бронхиальной астмой с разными типами вегетативной нервной системы (% от исходных значений).

Существует определенное мнение, что при холодном стрессе вагальный тонус начинает модулировать частоту сердечных сокращений (A. Datta, M. Tipton, 2006; S.J. Swoap et al., 2008; M. Buchheit et al., 2009; A.D. Flouris, S.S. Cheung, 2009), аналогичные результаты получены в исследованиях с метахолином (A. Pichon et al., 2005). Вместе с тем нами найдено увеличение реакции ЧСС у нормо- и ваготоников не только во время провокации, но и в период восстановления, связанное с возросшей симпатизацией в регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы.

Логично было предположить, что при кратковременном холодном воздействии у лиц с симпатикотонией происходит угнетение симпатической активности. Поскольку эрготропная система обуславливает вегетативную мобилизацию, степень ее готовности будет напрямую зависеть от значимости стимула, с которым встретился организм, и от резервных возможностей последнего.

Эрготропная перестройка начинается с невральная фазы, которая потенцирует вторую – гуморальную, зависящую от уровня циркулирующих катехоламинов. Активность симпатической части нервной системы и секреция мозгового вещества надпочечников скоординированы между собой, но не всегда соответствуют друг другу. В периоды интенсивной симпатической стимуляции, к которым, безусловно, относится воздействие холода, мозговое вещество надпочечников постепенно вовлекается в реагирование и циркулирующий в крови

адреналин усиливает физиологическое действие симпатической стимуляции, адаптируя систему к новым условиям. В этой связи реакция к холодному воздуху как нельзя лучше смогла выявить у данной группы больных истощение в кардиореспираторном обеспечении, свидетельствующее о снижении компенсаторных возможностей. В подтверждение вышесказанного эти же пациенты имели более выраженную реакцию к  $\beta_2$ -агонисту (рис. 23). Вероятнее всего, обнаруженные нами особенности в характере реагирования на острую холодовую провокацию у больных с симпатикотонией происходили не только за счет  $\beta$ -адренергического дисбаланса, но и изменений в  $\alpha$ -адренергическом контроле регуляции, отражая системный сосудистый эффект.

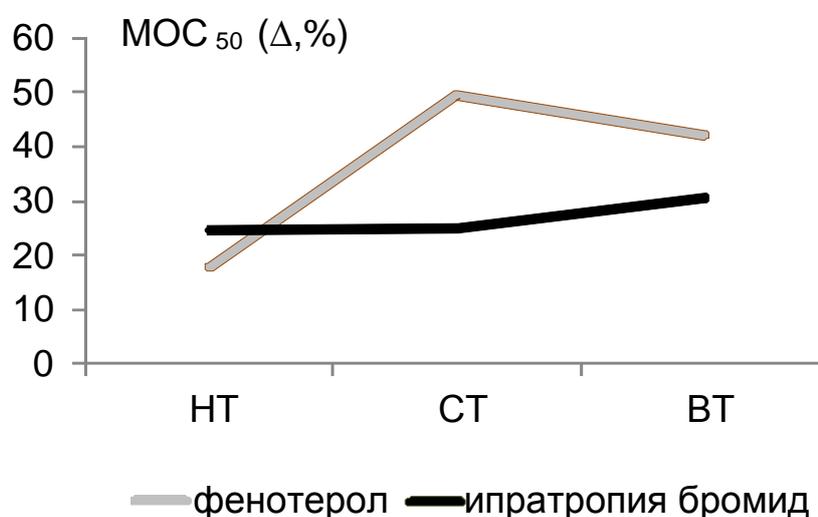


Рис. 23. Реакция дыхательных путей на холодовое воздействие у больных с разными типами вегетативной нервной системы (% от исходной величины). НТ – нормотоники, СТ – симпатикотоники, ВТ – ваготоники.

Существует гипотеза, что нейроны, содержащие норадреналин, посредством норадренергических рецепторов угнетают действие вагусных преганглионарных нейронов дыхательных путей через  $\alpha_2$ -адренорецепцию. В то же время  $\alpha_2$ -адренорецептор опосредует не только пресинаптическую физиологическую норадренергическую нейротрансмиссию, действуя как ауторецептор, но и другие реакции – такие как подавление высвобождения ацетилхолина, угнетение секреции инсулина и т.п., инициирует вазоконстрикцию, в том числе вызванную воздействием холода (J.M. Pinto et al., 2005). Вторым путем для реализации эффектов сопровождается угнетением аденилатциклазной активности и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ, о чем уже было упомянуто. Параллельно обсуждается причастность этих рецепторов в центральной регуляции

симпатической активности, приводящей к снижению артериального давления и изменению сердечного ритма (M.A. Nahhiu et al., 2003).

Выделены четыре подтипа  $\alpha_2$ -адренорецепторов (ARs), из них  $\alpha_{2A}$ -ARs присутствуют в нейронах нижних отделов ствола мозга, включая катехоламинергические и серотонинергические клетки, иннервирующие спинной мозг. Помимо того,  $\alpha_{2A}$ -ARs также обнаружены на глутаматергических нервных окончаниях, их активация ингибирует высвобождение глутамата и возбуждает синаптическую трансмиссию (S. Guimarães, D. Moura, 2001; N. Ziolkowski, A.K. Grover, 2010). При хроническом стрессе реализация его происходит через низкоуровневую регуляцию  $\alpha_2$ -адренергическими лигандами в нескольких участках мозга, которая в свою очередь влечет дисбаланс между возбуждающими и подавляющими участками вагусных преганглионарных нейронов. Стресс, уменьшая  $\alpha_2$ -адренорецепторную экспрессию в глутаматергических нейронах ствола мозга, увеличивает рефлекторную бронхоконстрикторную реакцию (H. Meyer et al., 2000; G.F. Joos, 2001). Имеются сведения, что подтип  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов не только вносит свой вклад в  $\alpha_2$ -адренорецепторопосредованную вазоконстрикцию, но и ответственен за гиперчувствительность бронхов к холодовому воздействию (M.A. Chotani et al., 2000).

В литературе описаны три различные структурные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы на внешнее холодовое воздействие: 1) ополаскивание лица холодной водой приводит к брадикардии, связанной с активацией вагуса либо тройничного нерва; 2) охлаждение кожи – к симпатическому переутомлению и тахикардии; 3) задержка дыхания либо погружение в холодную воду – к наджелудочковой и/или атриовентрикулярной аритмии вследствие вагусного драйва (A. Datta, M. Tipton, 2006). Реакция со стороны дыхательных путей при погружении в холодную воду сопровождается центральным вагусным торможением и изменением бронхиальной проходимости. Серьезность момента заключается в том, что в небольшом количестве ситуаций комбинация вагусного возбуждения в сочетании со стимулированной симпатической нервной системой может представлять мощный стимул, вплоть до потенциально опасной реакции, особенно у больных бронхиальной астмой.

С другой стороны, на сегодняшний день сведения о происходящих в гуморальной сфере изменениях при общем холодовом воздействии либо частичной иммерсии на организм достаточно противоречивы. Как показано в ряде ра-

бот, у здоровых под влиянием холода уровень норадреналина, высвобождаемого в ответ на импульсы симпатического нерва, снижается, тогда как циркуляция других гормонов, в том числе гормонов щитовидной железы, адреналина и кортизола в крови остается неизменной как в ближайшие 5 минут, так через 2 часа после контакта либо повышается незначительно (С. O'Brien et al., 2000; J. Leppäluoto et al., 2001; Н. Kaciuba-Uscilko et al., 2003; D.W. Wray et al., 2007). В исследовании S.M. Frank et al. (1997) приведены данные, касающиеся умеренной гипотермии, которая была вызвана внутривенным вливанием 30-40 мл/кг холодного физиологического раствора (4°C). При этом значительно увеличивался выброс норадреналина, тогда как плазменный адреналин и кортизол оставались неизменными в течение всего периода охлаждения, что в большей степени свидетельствовало об усилении периферической симпатической активности, чем адренкортикальной либо адреномедуллярной реакции. Мы не приводим сведения о множестве других исследований, выполненных в 70-90-е гг. XX в., направленных на изучение метаболизма при холодовом воздействии, но и в этих работах нет единого мнения о характере гормональных изменений в крови и степени активности.

У больных бронхиальной астмой уже исходно наблюдается увеличение содержания катехоламинов в крови и экскреции их с мочой, преимущественно адреналина и дофамина, при практически неизменной экскреции норадреналина (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984; Ю.С. Ландышев и соавт., 1997). Вполне вероятно, что во время холодовой стимуляции бронхов ответная гормональная реакция у больных с хроническими воспалительными болезнями органов дыхания имеет несколько иной характер, что не могло не сказаться на результатах нашего исследования. Вместе с тем было отмечено, что концентрация адреналина в плазме крови существенно не повышается при некоторых экстремальных ситуациях, в том числе и при бронхоспазме. Его участие опосредовано влиянием на секрецию гормонов и распределение кровотока, оба эти процесса поддерживают и усиливают прямое действие катехоламинов. В этой связи безусловный интерес представляет уровень кортизола, который по некоторым данным все же может меняться уже через несколько минут после разнообразных стрессов. В то же время нами получены предварительные результаты, свидетельствующие, что уже исходно у части больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей уровень кортизола в крови более низок, дополнительно он снижается после холодовой бронхопровокации (А.В. Pirogov et al., 2009).

В заключение следует сказать, что до настоящего времени значимость взаимоотношений между различными уровнями регуляции уточняется, определяются приоритеты и вклад каждого в регуляцию бронхиального тонуса, которые все больше сводятся к нейромедиаторным механизмам и нейропластичности. Безусловно, система базируется на принципе саморегуляции, предполагающем взаимодействие всех контуров управления в ответ на возмущающее воздействие. В основе такого взаимодействия лежит регулирование по отклонению. Несмотря на то, что процесс развивается по единой схеме, с использованием единых механизмов, отмечаются сугубо индивидуальные различия, обусловленные врожденными либо приобретенными особенностями организма, определяющими уровень функциональных резервов, эти особенности требуют дальнейшего объяснения.

## Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ БРОНХИАЛЬНОЙ И СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ

### 5.1. Измененная реактивность дыхательных путей и нарушения легочной гемодинамики

В генезе бронхиальной гиперреактивности, наряду с изменением чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей, важную роль играет функциональное состояние гладкой мускулатуры. Учитывая общность механизмов регуляции тонуса гладких мышц в бронхиальной и сосудистой стенках, несомненный интерес представляет появление вазомоторных реакций в ответ на бронхоконстрикцию различными экзогенными стимулами у больных с заболеваниями органов дыхания, что в конечном счете может привести к формированию легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, вследствие повышенной нагрузки сопротивлением в прекапиллярном отделе малого круга кровообращения. Следует отметить, что сложные взаимоотношения между механическими и биохимическими аспектами легочной функции, регуляцией легочного вазомоторного тонуса, работой сердца при повышенной воздухонаполненности легких, влиянием гипоксии и гиперкапнии имеют место как у больных ХОБЛ, так и у астматиков. В последние годы интенсивно исследуются этиопатогенетические механизмы, ответственные за нарушения в легочных сосудах при хронических болезнях органов дыхания, и последовательность происходящих событий. В их основе лежит дисбаланс в автономной регуляции сосудистого тонуса вследствие изменений насыщения крови кислородом, активности калиевых каналов, эндогенных вазоактивных субстанций и т.д. Важное место среди локальных механизмов в регуляции тонуса сосудистой стенки занимает эндотелиально-гладкомышечное взаимодействие, связанное с рецепторной активностью посредством холин-, гистамин- и адренергической регуляции сосудистого тонуса (Л.В. Капилевич и соавт. 2003; V. Arunthari et al., 2011).

Принято считать, что ключевым фактором развития легочной гипертензии у больных с хронической обструкцией дыхательных путей является альвеолярная гипоксия. Вместе с тем признаки сосудистой дисфункции появляются задолго до развития стабильной обструкции бронхов и связанной с ней альвеолярной гиповентиляции. Наряду с легочной вазоконстрикцией, наиболее важным ранним компонентом гипертензионного процесса являются изменения сосудистого русла вследствие эндотелиальной дисфункции. Последняя напрямую

зависит от активности медиаторов, продуцируемых эндотелием, которые регулируют сосудистый тонус и клеточную пролиферацию (J.A. Barbera et al., 2003; M. Humbert et al., 2004). Как показали исследования, угнетение O<sub>2</sub>-чувствительных Kv-каналов, особенно Kv1.5 и Kv2.1, деполяризует гладкомышечные клетки легочной артерии, активизируя регулируемые по напряжению Ca<sup>2+</sup>-каналы, вызывая приток Ca<sup>2+</sup> и вазоконстрикцию (J.R.H. Mauban et al., 2005; S. Earley, 2006). Экспериментальным путем была доказана роль Rho-киназы в развитии Ca<sup>2+</sup>-зависимого легочного сосудистого гладкомышечного спазма и их участие в поддержании хронической гипоксии, связанной с повышенной экспрессией эндотелинов (ET)-1, ET<sub>A</sub>R, ET<sub>B</sub>R (J.S. Dhaliwal et al., 2007; P. Rivera et al., 2007; N.L. Jernigan et al., 2008; M.J. Connolly, P.I. Aaronson, 2011). Недавно описана роль кальциевых каналов α<sub>1G</sub> T-типа, выборочно регулирующих экспрессию поверхностного P-селектина в легочном капиллярном эндотелии (C. Zhou et al., 2010). В ряде исследований показаны вазоактивные свойства рецептора сфингозина-1-фосфата (S1P). Он, помимо способности увеличивать барьерную функцию эндотелия, индуцировать гиперреактивность дыхательных путей и модулировать иммунную реакцию в легком, может играть важную роль в модуляции легочного сосудистого тонуса как нормального, так и патологического легкого (W.S. Szczepaniak et al., 2010).

Результатом стойкой альвеолярной гипоксии служит развитие артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, что в свою очередь, обуславливает чрезмерную продукцию либо угнетение активности некоторых нейрогормонов, в том числе предсердного (ANP) и мозгового (BNP) натрийуретических пептидов, высвобождающихся из кардиомиоцитов в ответ на изменение давления и перегрузку объемом. Влияя на натрийурез и диурез, они способствуют расслаблению гладких мышц сосудов, вызывают артериальную и венозную дилатацию, приводя к снижению артериального давления и конечно-диастолического давления в правом желудочке. Ранее была обнаружена связь основных гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ангиотензина II, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента – с выраженностью гипоксии. Увеличение активности как плазменных, так и тканевых компонентов РААС больных ХОБЛ стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикцию, изменение объема циркулирующей крови, запуская механизмы ремоделирования сердца и сосудов (М.А. Бородина и соавт., 2003; Г.П. Арутюнов, 2010).

Хроническая альвеолярная гипоксия сопровождается метаболическим и/или гемодинамическим повреждением стенки сосуда, что стимулирует трофические проводящие пути. Так, наряду с фактором роста рецептора тирозинкиназ, некоторые G двойные протеиновые рецепторы лиганд обладают трофической активностью и вовлечены в формирование легочной гипертензии, включая серотонин, его транспортер и ET-1 (M. Humbert et al., 2004; M. DeCaestecker, 2006). Существует гипотеза, что катехоламины, помимо сосудистой регуляции, тоже участвуют в процессе ремоделирования. Стимуляция определенных подтипов  $\alpha$ 1-адренорецепторов норадреналином вызывает рост гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов не только в легочной, но и в сонных артериях, аорте (J.E. Faber et al., 2007).

Получение гистологического материала при начальной стадии болезни затруднительно, поэтому мало доступных данных относительно ранних нарушений легочной васкуляризации. Прежде всего в их основе лежит увеличение толщины слоя интимы в легочных мышечных артериях, большей степени мелких, что приводит к вентиляционно-перфузионной неравномерности, перераспределению кровотока и ригидности сосудистой стенки (M. Hashimoto et al., 2005; J.E. Faber et al., 2007; L. Achouh et al., 2008). Данные изменения обнаружены не только на ранней стадии заболевания у больных ХОБЛ, бронхиальной астмой, но и у злостных курильщиков с нормальной функцией дыхания (S. Santos et al., 2002). Исследования на модели животных показали, что воздействие сигаретного дыма вызывает быстрое изменение в генной экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), VEGF-рецептора-1, ET-1, а также эндотелиальной NO-синтазы (J.L. Wright et al., 2002), являющихся основными медиаторами, регулирующими рост сосудистых клеток и вазоконстрикцию. Артерии вследствие эндотелиальной дисфункции становятся более восприимчивы к действию дополнительных факторов, наряду с артериальной гипоксемией и альвеолярной гипоксией в плохо вентилируемых легочных единицах, способных вызывать дальнейшее эндотелиальное повреждение и сосудистое ремоделирование прямо либо через VEGF-зависимые механизмы. Подобные эффекты также сопровождаются высвобождением цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), хемокинов воспалительными клетками, пропитывающими адвентицию легочных артерий, и напряжением сдвига, вызванным увеличенным сосудистым сопротивлением (R.J. Bischof et al., 2005; V. Peinado et al., 2008).

Как теперь полагают, эндотелиальное повреждение клеток и их дисфункция под воздействием продуктов сигаретного дыма либо воспалительных

элементов – первопричина, приводящая к легочной артериальной гипертензии при хронических болезнях органов дыхания. Однако, несмотря на то, что роль воспалительного процесса и степени его интенсивности в генезе легочных сосудистых расстройств доказаны, отношение между характером этого воспаления и возможными ранними функциональными изменениями в малом круге кровообращения до конца не исследованы (J.A. Barbera et al., 2003; S.I. Said et al., 2010). Появились сведения, что и аллергическое воспаление сопровождается внушительной легочной сосудистой гиперреактивностью (M. Witzernath et al., 2006). Кроме того, в последних работах представлены новые данные о роли альвеолярных макрофагов. Активизированные гипоксией, они способны вызвать воспалительные нарушения системной микроциркуляции. Воспалительный каскад включает локальную активацию ренин-ангиотензиновой системы, увеличивающую лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие в посткапиллярных венулах, разновидности реактивного  $O_2$  на капиллярном уровне, а также трансудацию белка (J. Chao et al., 2009). Воспалительная реакция при стабильной ХОБЛ не ограничивается легкими (E.F.M. Wouters, 2009). Определены системные воспалительные маркеры – такие как С-реактивный белок, фибриноген и IL-6, увеличивающие риск появления сердечно-сосудистых осложнений при хронических болезнях органов дыхания (G.P. Anderson, 2006; S.F.P. Man et al., 2006; P. Eickhoff et al., 2008). Показан прямой повреждающий эффект воздействия С-реактивного белка на эндотелиальную функцию не только у больных ХОБЛ, но и у длительно курящих людей, не имевших обструкции бронхов (S. Verma et al., 2004).

Становится достаточно очевидной системность происходящих процессов, когда взаимное влияние экзо- и эндогенных стимулов на дыхательные пути влечет за собой общие гемодинамические расстройства. С этой точки зрения холод является тем дополнительным фактором, который, воздействуя одновременно на дыхательную и сердечно-сосудистую системы человека, приводит к достаточно серьезным клиническим последствиям – быстрой хронизации патологического процесса. По сути своей он служит и диагностическим маркером, благодаря которому могут быть обнаружены ранние нарушения в системе кровообращения у больных хроническими болезнями органов дыхания, поскольку последняя представляет собой важное лимитирующее звено в процессе акклиматизации.

Мы уже упоминали о том, что сложный процесс легочного газообмена делает органы дыхания достаточно уязвимыми для низкотемпературного воз-

духа даже у здоровых лиц. Любые попытки искусственно согреть вентилируемый воздух (например, используя разного рода защитные маски и т.п.) приводят к изменению в транспорте кислорода вследствие дополнительного сопротивления дыханию, возможного увеличения объема мертвого пространства, перестройки дыхательного цикла и увеличения вентиляционно-перфузионного дисбаланса. В холодное время года нахождение человека на улице, сопряженное даже с незначительным мышечным усилием, сопровождается приростом объема легочной вентиляции – в большей степени за счет частоты дыхания – и, как следствие, снижением ее эффективности (Н.С. Прилипко, Ю.М. Перельман, 1991; Е.Я. Ткаченко, В.Э. Диверт, 1991; Г.С. Шишкин и соавт., 1998; О.Н. Попова и соавт., 2005; О.В. Гришин, Н.В. Устюжанинова, 2006). Несоответствие вентиляции кровотоку нарушает эффективность легочного газообмена. В результате подобных сдвигов резервы вентиляции сокращаются, а компенсаторные возможности системы дыхания уменьшаются.

Исследования свидетельствуют об адаптационной морфофункциональной перестройке системы внешнего дыхания и гемодинамики малого круга кровообращения у лиц, живущих в неблагоприятных климато-географических условиях Севера (М.Т. Луценко и соавт., 1978; А.П. Авцын и соавт., 1985; Т.К. Ермакова и соавт., 2009), подобно той, которая наблюдается при адаптации к гипоксии (G. Zhou et al., 2008; N. Sommer et al., 2008). Так, J. Blich, D. Chauca (1981) в эксперименте обнаружили, что снижение температуры окружающего воздуха до 3°C увеличивало у овец легочное артериальное давление в такой же степени, как и во время дыхания гипоксической газовой смесью (12% O<sub>2</sub> в азоте). Одновременное действие на организм указанных факторов приводит к суммации эффектов на давление в легочной артерии. Последствием воздействия зачастую служит формирование синдрома легочной артериальной гипертензии и скрытой дыхательной недостаточности (А.П. Авцын, А.Г. Марачев, 1975; А.П. Милованов, 1981).

Нами найдены тесные взаимоотношения между проходимостью бронхов, реакцией дыхательных путей к холодному воздуху и легочной гемодинамикой у здоровых лиц, которые можно представить в виде уравнения линейной регрессии:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = -0,25 + 0,036 \times \text{ОЛСС} - 1,04 \times \text{СрДЛА},$$

где  $\Delta\text{ОФВ}_1$  – максимальное падение  $\text{ОФВ}_1$  после холодовой бронхопровокации, выраженное в % от исходной величины; ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Патоморфологические изменения затрагивают прежде всего прекапиллярную часть сосудистого русла и гистологически проявляются клеточной пролиферацией интимы и гипертрофией гладкомышечного комплекса. В результате напряжение в системе органов дыхания сопровождается напряжением гемодинамики не только сосудов малого, но и большого круга кровообращения.

Обширный спектр эпидемиологических и экспериментальных работ демонстрирует прямое влияние холода на гемодинамические реакции: подъем артериального давления, рост частоты сердечных сокращений, увеличение гемологических факторов риска и гемоконцентрации, сезонная вариабельность этих показателей, а также их связь с увеличением летальности в зимние месяцы года из-за острых сердечно-сосудистых заболеваний (F. De Lorenzo et al., 1999; J. Leppäluoto et al., 2001).

Повреждающее действие атмосферного холода на сердечно-сосудистую систему ассоциируют в первую очередь с возбуждением симпатического отдела нервной системы, повышением уровней катехоламинов крови и изменением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (А.Б. Пирогов, С.С. Целуйко, 1991; J.K. Hiramatsu et al., 1984; Z. Sun et al., 1997-2006), что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, подъему систолического артериального давления и центрального объема крови. В результате возрастает сердечный выброс, конечно-диастолическое давление и объем левого желудочка, ударный объем сердца, увеличивается кардиальная рабочая нагрузка и потребность в кислороде (D.G. Edwards et al., 2006). Имеются сведения, что даже кратковременный холодовой стимул, вызванный 1-минутным погружением правой кисти в холодную воду, у больных с артериальной гипертензией способен вызвать ухудшение диастолической функции правого желудочка (В.Р. Вебер и соавт., 2006).

Вследствие холодовой периферической вазоконстрикции повышается уровень циркулирующего предсердного натрийуретического пептида, что дополнительно увеличивает диурез и гемоконцентрацию (J. Hassi et al., 1991; Z. Sun, 2006). Ранее установлено увеличение количества тромбоцитов, эритроцитов, изменение вязкости крови, а также уровней плазменного фибриногена, холестерина у здоровых людей, подвергшихся умеренному поверхностному охлаждению в помещении с окружающим воздухом 24°C и ниже, либо во время холодовой иммерсии тела (W.R. Keatinge et al., 1984; F. De Lorenzo et al., 1999).

Представленная цепь событий, в том числе сезонные изменения артериального давления, липидного спектра, факторов свертывания крови, достаточно хорошо изучены в эксперименте и при сердечно-сосудистой патологии. В то же

время они могут ассоциироваться с провоцируемыми холодом другими функциональными расстройствами. Например, существует вероятность подъема фибриногена, нейтрофилов и С-реактивного белка вследствие присоединения зимних инфекций (G.M. Bull, 1973). Результаты последних исследований свидетельствуют об интегральной вазоконстрикторной реакции на общее холодное воздействие, которое затрагивает не только периферические сосуды поверхности кожи, но и висцеральные артерии: почечную, верхнюю брыжеечную, брюшной полости (T.E. Wilson et al., 2007), а также повышает центральное артериальное систолическое давление (D.G. Edwards et al., 2006), что определенным образом отражается на состоянии всех внутренних органов. Как теперь полагают, эндотелиальная дисфункция, наряду с другими факторами, служит причиной сезонных изменений в сердечно-сосудистых событиях (M.E. Widlansky et al., 2007). Имеется ряд экспериментальных исследований, демонстрирующих прямую связь эндотелиальной функции сосудов с повышением уровня артериального давления на холодное воздействие (Z. Zhu et al., 2002), определены некоторые механизмы, участвующие в ее регуляции. Так, посредством иммуногистохимического анализа найдено увеличение ET<sub>A</sub>- и угнетение ET<sub>B</sub>-рецепторов иммунореактивности в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов брыжеечной артерии и корковом веществе почек крыс после холодной экспозиции (G.-F. Chen, Z. Sun, 2006).

Если физиологические процессы, которыми здоровый человек приспосабливается в холодной среде – привыкание, адаптация или акклиматизация, – подразумевают уменьшение описанных реакций к повторным стимулам, защищая организм от возможных неблагоприятных эффектов, то у легочных больных это достигается за счет более напряженной работы и постоянного использования структурных и функциональных резервов кардиореспираторной системы.

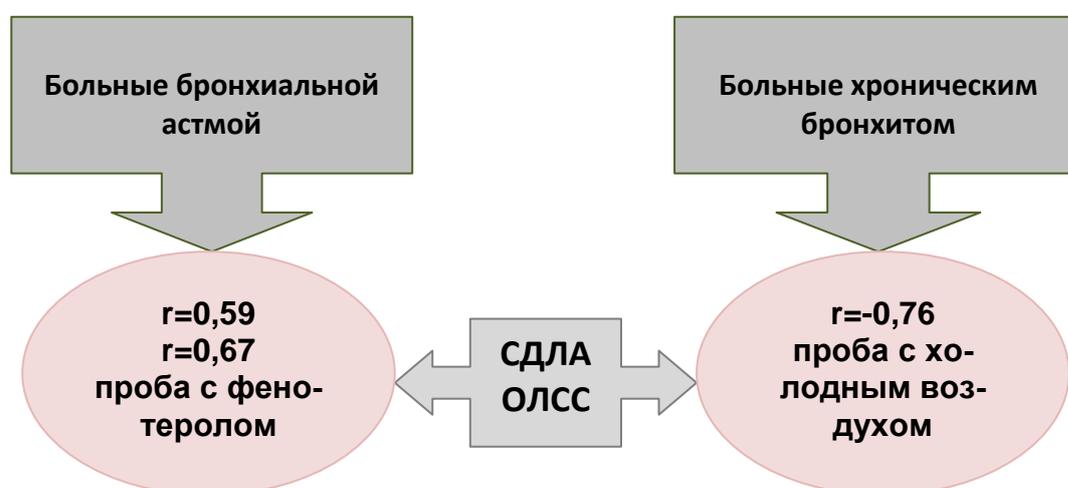
Особый интерес представляют больные на ранней стадии заболеваний легких, отягощенные холодной гиперреактивностью дыхательных путей. Следует подчеркнуть, что даже незначительные нарушения бронхиальной проходимости, связанные с воспалительным процессом, постоянной и/или флюктуирующей обструкцией, ухудшают гемодинамику малого круга кровообращения, переводя всю кардиореспираторную систему в режим гиперфункции. По данным ультразвукового исследования, у больных хроническим бронхитом с измененной реактивностью дыхательных путей к холодному воздуху найдены признаки правожелудочковой дисфункции, характеризующиеся увеличением толщины межжелудочковой перегородки, стенки правого желудочка, расширением его полости, повышением давления в легочной артерии (табл. 21).

**Показатели внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных с измененной реакцией дыхательных путей к холодному воздуху**

Параметры	Здоровые	Бронхиальная астма	Хронический бронхит	
		бронхоконстрикция	бронхоконстрикция	бронходилатация
МЖП <sub>д</sub> , см	0,93±0,04	0,97±0,03	1,03±0,04	1,02±0,06
КДР <sub>ПЖ</sub> , см	2,29±0,15	2,31±0,10	2,74±0,13* p<0,05	2,72±0,08* p<0,05
ПС <sub>ПЖ</sub> , см	0,39±0,01	0,40±0,01	0,42±0,02	0,45±0,02* p<0,05
ВТ <sub>ПЖ</sub> , м/с	0,60±0,03	0,76±0,03	0,69±0,04	0,67±0,03
СрдЛА, мм рт.ст.	11,7±0,84	14,1±1,08	15,7±2,24*	13,8±1,47
ОЛСС, дин×см×с <sup>-5</sup>	236,0±28,71	285,2±31,32	220,2±15,54	207,6±28,8
ВТ <sub>ЛЖ</sub> , м/с	0,66±0,04	0,78±0,02*	0,78±0,05*	0,81±0,02*

*Примечание:* звездочкой отмечена достоверность различий параметров с группой здоровых: \* – p<0,05; p – достоверность различий в сравнении с больными бронхиальной астмой. МЖП<sub>д</sub> – толщина миокарда межжелудочковой перегородки в диастолу; КДР<sub>ПЖ</sub> – конечный диастолический размер правого желудочка; ВТ – выходной тракт правого (пж) и левого (лж) желудочка; ПС<sub>ПЖ</sub> – толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу.

Несмотря на то, что характер выявленных нарушений по основным параметрам внутрисердечной гемодинамики схож с изменениями у пациентов, не имевших реакции к холоду, только у этих больных обнаружена высокая степень корреляционных взаимоотношений между реакцией дыхательных путей к холодному воздуху и СрдЛА, показавшая зависимость гемодинамических нарушений от выраженности воздействия триггера (рис. 24).



*Рис. 24.* Характер взаимосвязи между реактивностью бронхов и легочной гемодинамикой у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

У астматиков связь между бронхиальной и сосудистой реактивностью малого круга кровообращения носит более сложный характер, отражая зависимость последней от реакции бронхов не только на холод, но и симпатомиметик.

В подтверждение вышесказанному была оценена легочная гемодинамика до и после кратковременной холодовой бронхопровокации. Как и предполагалось, у пациентов, реагирующих на холодовой стимул, реакция дыхательных путей сопровождалась существенным подъемом СрДЛА ( $p < 0,05$ ) вследствие укорочения времени ускорения в выходном тракте правого желудочка и легочной артерии (с  $125,4 \pm 10,60$  до  $107,2 \pm 3,51$  мс); у лиц с отсутствием таковой наблюдалась обратная тенденция ( $116,7 \pm 7,85$  и  $120,7 \pm 7,28$  мс). Прирост среднего давления в легочной артерии при холодовом бронхоспазме превышал  $54,1 \pm 16,6\%$  (с отрицательной реакцией -  $9,2 \pm 12,2\%$ ), что свидетельствовало о высокой сосудистой лабильности.

Гиперпноэ вызывает ряд синхронизированных физиологических событий, призванных минимизировать повреждение тканей. Всякий раз, когда уровень вентиляции становится высоким, бронхиальный кровоток должен увеличиваться пропорционально охлаждению дыхательных путей (см. главу 3). В какой степени и при каких условиях происходит вовлечение бронхиальных сосудов и сосудов малого круга кровообращения в этот процесс, а также механизм их взаимодействия и взаимовлияния при охлаждении – до сих пор остается предметом дискуссии (V.B. Serikov, N.W. Fleming, 2001; C. Kotaru et al., 2000-2004).

Несмотря на оптимальное местоположение бронхиального кровообращения для теплообмена, его эффективность в локальном согревании дыхательных путей доказана только при минимальной тепловой нагрузке. В то же время нельзя исключать возможности, что при исходно повышенном бронхиальном кровоснабжении, в несколько раз превышающем нормальный вследствие реактивной гиперемии, относительный вклад его становится существенным. Как известно, бронхиальный кровоток претерпевает глубокие изменения при определенных патологических условиях, в том числе при любом хроническом воспалительном процессе. Некоторые медиаторы, играющие основную роль в астматическом воспалении, также способствуют расширению сосудов бронхиального дерева. В их число входят гистамин, брадикинин, лейкотриены, тромбоцитактивирующий фактор, простагландин  $E_2$ , аденозин, окись азота, медиаторы, высвобождаемые автономными чувствительными нервными окончаниями (P. Paredi et al., 2005).

Одним из основных участников регуляции тонуса и ремоделирования стенки как нормальных, так и патологически измененных бронхиальных сосу-

дов и сосудов малого круга кровообращения является NO, который не только поддерживает базальный тонус, но и противодействует гипоксической вазоконстрикции. Уровень его продукции уменьшен при хронической гипоксии, вызванной болезнями органов дыхания. Примечательно, что эндогенный NO играет роль в плазменной трансудации, провоцируемой некоторыми воспалительными медиаторами (веществом P и лейкотриеном D4), происходящей вследствие его чрезмерной продукции в трахее и главных бронхах (С. Emanuelli et al., 1998), тогда как экзогенный NO связан в большей степени с бронхиальной вазодилатацией, – например, наблюдаемой после ингаляции сигаретного дыма. Наконец, эндогенный эндотелиальный NO оказывает влияние на вызванную ацетилхолином бронховаскулярную дилатацию. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что последняя быстро аннулируется добавлением L-N<sup>G</sup>-нитро-L-аргининметилового эфира (L. Moreno et al., 2006). Как полагают, легочная вазоконстрикция и увеличение толщины слоя гладких мышц в легочных сосудах – результат пониженной экспрессии eNOS. В эндотелиальных клетках существует ассоциация между eNOS и белком кавеолином, подавляющим активность eNOS. После воздействия агента происходит увеличение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>, что способствует закреплению кальмомодулина с eNOS и диссоциации последней с кавеолином. Комплекс eNOS-кальмомодулин синтезирует NO до момента уменьшения концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, а затем происходит подавляющее eNOS-кавеолин преобразование. В свою очередь повышенная экспрессия eNOS приводит к снижению систолического давления в правом желудочке, повышенного вследствие легочной артериальной гипертензии, и угнетению процессов ремоделирования. Попутно некоторые половые гормоны, – например, эстрогены – активизируют eNOS в эндотелиальных клетках. Доказано, что 17β-эстрадиол увеличивает NO-зависимую дилатацию легочной артерии и грудной аорты у крыс (R.J. Gonzales et al., 2001). Кроме того, в эксперименте продемонстрировано, что активность eNOS в присутствии 17β-эстрадиола резко возрастает и в H441 – эпителиоцитах дыхательных путей человека (E.A. Kirsch et al., 1999). Этот процесс может играть важную роль в гормональной модуляции функционального состояния дыхательных путей.

Вопрос о том, каким образом прямое охлаждение дыхательных путей может повлиять на синтез и/или высвобождение эндотелиальных сигнальных молекул, имеет дискуссионный характер. Не исключено, что оно способно ослабить и адренергический контроль регуляции сосудов бронхов, вызванный миогенными механизмами, потенцируемыми тромбоксаном (L.J. Janssen et al.,

2001). Хотя это предположение является достаточно спорным, тем не менее ранее было показано, что  $\beta$ -агонисты вызывают бронхиальную сосудистую релаксацию, которая частично связана с синтезом эндогенного оксида азота (P. Carvalho et al., 1998). Не исключается и прямое влияние стимула на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы и зависимые от напряжения  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы гладкомышечных клеток бронхиальных артерий, без вовлечения  $\text{Cl}^-$ -каналов (Q.J. Li, L.J. Janssen, 2002).

## 5.2. Механизмы взаимосвязи бронхиальной и сосудистой реактивности

Принимая во внимание, что NO является вазоактивным медиатором с мощным сосудорасширяющим действием как легочных, так и системных артерий (В.И. Покровский, Н.В. Виноградов, 2005), мы оценили эндотелийзависимую функцию сосуда по изменению диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в ответ на повышенное давление потока крови (напряжение сдвига) после пробы с реактивной гиперемией и эндотелийнезависимую функцию – после сублингвального приема нитроглицерина. Был обнаружен разнонаправленный характер реакции у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей и у лиц с отсутствием таковой (рис. 25: А, Б). У последних динамика изменений в плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию характеризовалась увеличением максимальной скорости кровотока. В то же время у лиц с положительной реакцией на вдыхание холодного воздуха имелось пропорциональное снижение дилатационной способности плечевой артерии в систолу и более выраженное – в диастолу, следствием чего служило существенное падение максимальной скорости кровотока.

Реакция плечевой артерии в течение пробы с нитроглицерином у этих же пациентов имела тенденцию к уменьшению на протяжении всего исследования (рис. 26), с максимальными величинами, зарегистрированными на 3-й минуте исследования ( $19,0 \pm 4,74\%$  по сравнению с  $23,0 \pm 11,81\%$  у больных с отсутствием реакции к холоду).

Не вызывает сомнения, что это одна из причин, способствующих увеличению сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения (Т.В. Смирнова, Ю.М. Перельман, 2010). Интересно, что при исследовании изменений эндотелийзависимой реактивности сосудов в различные сезоны года у пациентов, не имевших клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, найдено уменьшение сосудистой реакции при падении температуры окружающей среды до отрицательных значений (M.E. Widlansky et al., 2007).

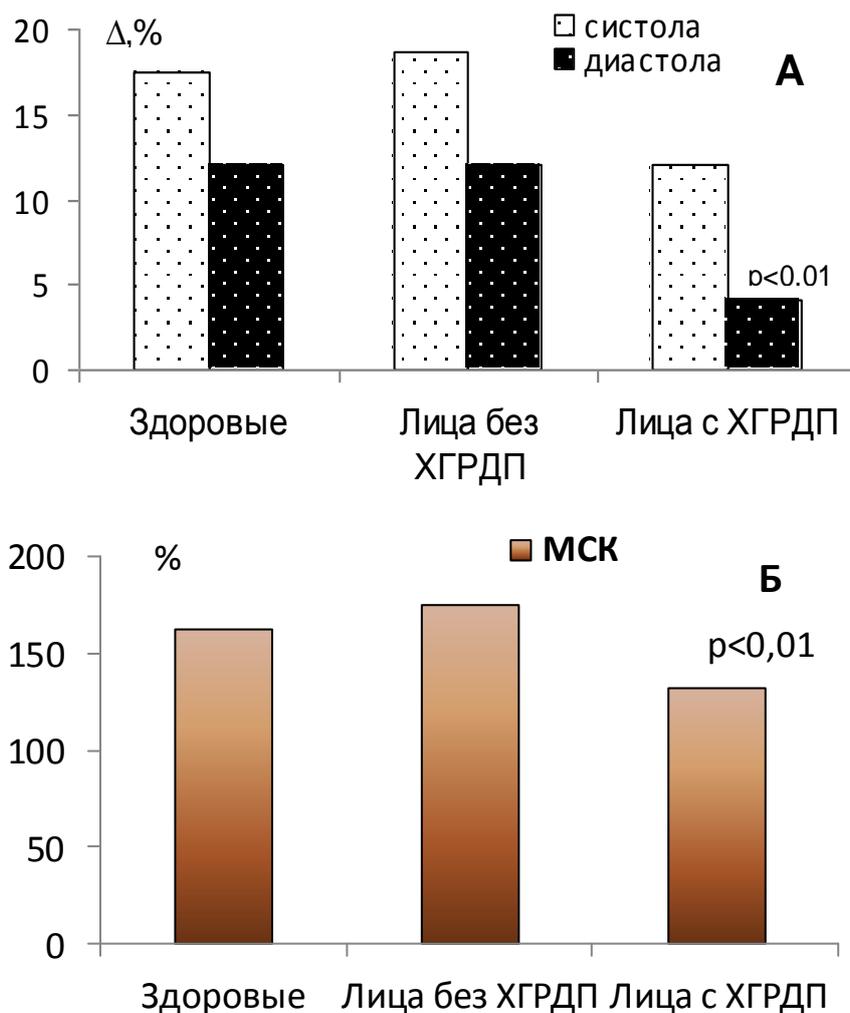


Рис. 25. Изменение диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (А, Б) (% от исходной величины); р – достоверность различий в сравнении с больными, не имевшими ХГРДП; МСК – максимальная скорость кровотока.

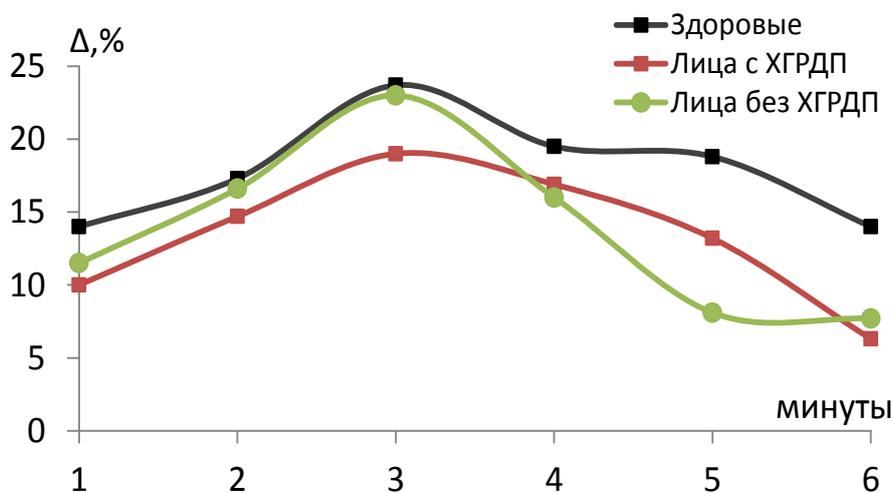


Рис. 26. Изменение диаметра плечевой артерии в течение пробы с нитроглицерином (% от исходной величины).

Уменьшение способности сосуда к изменению диаметра в ответ на напряжение сдвига сопровождалось увеличением реактивности дыхательных путей к  $\beta$ -адреномиметику и осмотическому стимулу (рис. 27).

Как известно, при уменьшении способности эндотелия к продукции либо высвобождению NO усиливаются эффекты вазоактивных медиаторов (тромбоксана  $A_2$ , эндотелина-1), которые провоцируют вазоконстрикцию, а также гиперкоагуляцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (Т.А. Батыралиев и соавт., 2006). Нарушения затрагивают также тонус гладких мышц сосудов за счет угнетения чувствительности рецепторов к вазодилаторным стимулам вследствие изменения в мембранном потенциале, концентрации цитозольного свободного  $Ca^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -чувствительности контрактильного аппарата и фосфорилизации легкой цепи миозина (М.Е.Л. Lott et al., 2002). В свою очередь это сопровождается снижением концентрации сульфгидрильных групп, расположенных в нитратных рецепторах гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к изменению активности цитоплазматической фракции гуанилатциклазы и уменьшению синтеза циклического ГМФ.

Основная мишень NO в сосудистой системе – гем растворимой гуанилатциклазы. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического ГМФ (цГМФ). Впоследствии цГМФ проявляет высокую внутриклеточную активность путем сцепления с цГМФ-зависимой протеинкиназой (ПК). Общепринято, что цГМФ вызывает расслабление гладких мышц, активизируя два молекулярных механизма: уменьшение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и редукцию чувствительности констрикторной системы к  $Ca^{2+}$ . В частности, ПК может стимулировать  $Ca^{2+}$ -активированные  $K^+$ -каналы ( $K_{Ca}$ ), ингибируя активность мембран  $Ca^{2+}$ -каналов, активизируя  $Ca^{2+}$ -АТФ-азный насос в плазматической мембране и в саркоплазматическом ретикулуме, угнетая инозитол трифосфатные рецепторы. Механизм цГМФ-индуцированной  $Ca^{2+}$  десенсибилизации связан главным образом с возбуждением активности фосфатазы легкой цепи миозина

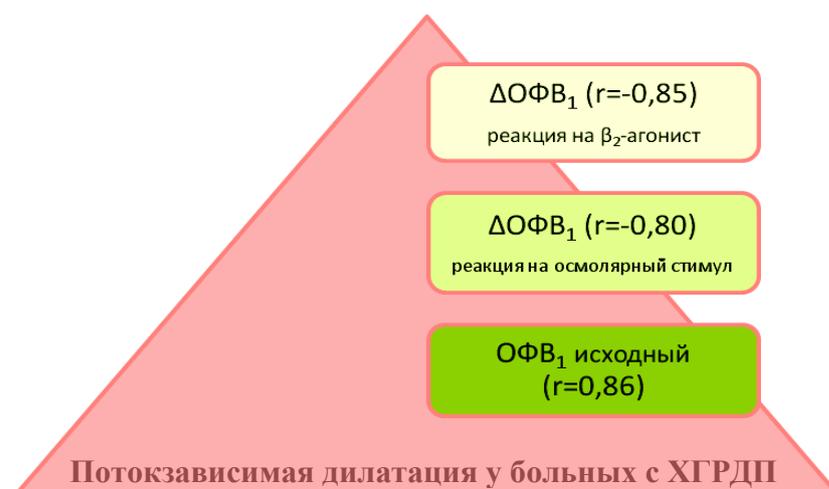


Рис. 27. Характер взаимосвязи сосудистой и бронхиальной реактивности у лиц с холодной гиперреактивностью дыхательных путей.

через торможение RhoA-зависимого пути. Попутно следует подчеркнуть, что NO может воздействовать и независимо от гуанилилциклазы, цГМФ.

С другой стороны, не исключается участие вазоактивного интестинального пептида (VIP) – нейропептида, функционирующего прежде всего как нейромедиатор, значение которого недооценено у астматиков. Он обладает не только мощным системным и легочным сосудорасширяющим эффектом, но и ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, уменьшает скопление тромбоцитов, действуя через два подтипа рецепторов (VPAC-1 и -2), возбуждение которых активизирует цАМФ- и цГМФ-системы (M.Humbert et al., 2004). В частности, VIP проявляет себя как физиологический ингибитор пути кальциневрин–NFAT (ядерный фактор активации Т-клеток). Возбуждение поверхностных клеток этих рецепторов, присоединенных к фосфолипазе С, приводит к мобилизации кальция, прежде всего во внутриклеточном депо, что сопровождается притоком  $Ca^{2+}$  через специализированные регулируемые напряжением  $Ca^{2+}$ -каналы и активируемые высвобождением  $Ca^{2+}$   $Ca^{2+}$ -каналы. Как показали исследования, отсутствие гена VIP вызывают активацию кальциневрин–NFAT (S.I. Said et al., 2010). Может ли это иметь отношение к выявленным нами нарушениям сосудистой реактивности у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей – вопрос дальнейших научных изысканий в попытке прояснить патофизиологические механизмы сосудистых реакций при охлаждении.

### **5.3. Периферическая вазомоторная реакция при локальном охлаждении дыхательных путей**

Следует отметить, что нарушения в регуляции сосудистого тонуса затрагивают не только уровень крупных магистральных сосудов большого круга кровообращения. Нами была изучена местная реакция периферических сосудов ветвей aa. digitales palmares propriae (пальцевых артерий) в ответ на провокацию дыхательных путей холодным воздухом. Как оказалось, воздействие прямого термического стимула на бронхи приводит к локальным изменениям объемного кровотока пальцевых артерий и терморегуляции, существенным образом различающимся у здоровых лиц и больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Если механизмы терморегуляции здорового человека, а с ними и кожное кровообращение, как важный элемент системной сосудистой реакций, при общем (экологическом) и локальном охлаждении кожи исследованы достаточно хорошо,

то обратный процесс, характер периферических изменений при прямом ингаляционном воздействии холода на дыхательные пути нуждается в описании.

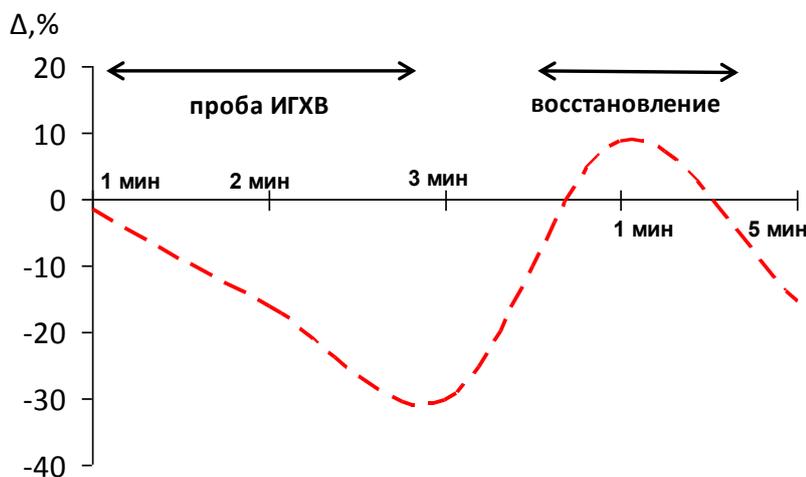


Рис. 28. Динамика изменений амплитуды пульсовой волны во время пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у здоровых лиц (в % от исходной величины).

Оценивая амплитуду пульсовой волны (АПВ) как интегральный показатель, характеризующий объемный кровоток и тонус сосуда, мы обнаружили уменьшение ее уровня в процессе бронхопровокации. В группе здоровых прослеживалась определенная фазность в реакции пальцевой артерии (рис. 28) на холодную нагрузку. К 3-й минуте гипервентиляции хо-

лодным воздухом наблюдалось максимальное снижение АПВ, связанное с уменьшением объемного кровотока в результате наступавшей вазоконстрикции с последующей кратковременной вазодилатацией, о чем свидетельствовал прирост амплитуды выше исходного уровня сразу после прекращения провокации, и дополнительное ее падение на 5-й минуте восстановительного периода, обозначающее повторный спазм сосуда.

Выявленная закономерность в колебании кожного кровотока напоминает таковую при местном холодном воздействии, где также был отмечен фазный характер реакции (D.L. Kellogg, 2006). Это имеет важное физиологическое значение и связано с уменьшением риска холодного периферического повреждения. Если при нормотермических условиях кожный кровоток составляет в среднем 5% сердечной мощности, то при холодном стрессе, в период максимальной вазоконстрикции, абсолютное количество крови в коже может снизиться до минимального уровня, почти до нуля. В гладких, т.е. лишенных волос областях кожи, к которым относятся ладони, стопы ног и губы, кожные артериолы иннервированы исключительно норадренергическими симпатическими сосудосуживающими нервами, в то время как кожа головы, туловища и конечностей получает иннервацию через норадренергические сосудосуживающие и холинергические активные сосудорасширяющие нервы. Все терморегуляторные рефлексy в этих

областях опосредованы изменениями в регуляции сосудистого тонуса и местным влиянием температуры на кожу. Во время периодов гипотермии падение внутренней и кожной температуры приводит к рефлекторному увеличению активности симпатических вазоконстрикторных нервных окончаний, чтобы уменьшить кровоток в коже с целью поддержания температуры тела.

Следует подчеркнуть, что независимый от неврального контроля кровотока в гладкой коже способен создать защитную зону путем колебаний кровяного давления, демонстрируя высокую степень динамической саморегуляции, в негладкой коже эта способность уменьшается (Т.Е. Wilson et al., 2005).

Симпатические нервные волокна высвобождают норэпинефрин и/или сопряженные с ним нейромедиаторы, воздействуя на гладкомышечные рецепторы артериол, артериовенозных анастомозов, венозных синусов, что влечет за собой вазоконстрикцию, тогда как парасимпатические нервы добиваются вазодилатации, активизируя венозные синусы путем выброса преимущественно ацетилхолина. В дополнение к классическим нейромедиаторам автономные нервы высвобождают и нейропептиды – такие как нейропептид Y (NPY), галанин, кальцитонин-генсвязанный пептид (CGRP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Наряду со способностью вазоактивного интестинального пептида стимулировать аденилатциклазную активность в сосудистых и железистых клетках, предполагается его важная роль в регуляции кровотока в пределах автономной нервной системы кожи (N. Charkoudian, 2010).

Эффективный теплообмен в коже управляется посредством терминальных капиллярных петель, которые регулируются сосудистым сбросом через артериовенозные анастомозы. Мелкие артерии, артериолы, как и артериовенозные анастомозы, богато снабжены норадренергическими нервами. Контроль кровотока кожи поддерживается двумя ветвями симпатической нервной системы – сосудосуживающей и активной сосудорасширяющей системой неизвестного нейромедиатора. Последняя, являясь холинергической, вовлечена в котрансмиссию, предположительно, с вазоинтестинальным пептидом (L.A. Bennett et al., 2003), в первой основным трансмиссером служит норадреналин, также сопряженный с одним или более котрансмиссеров.

Наиболее изучены симпатические котрансмиссеры, включая АТФ (G. Burnstock, 2009) и NPY (D.P. Stephens et al., 2001, 2004), которые, наряду с норадреналином, являются главными медиаторами рефлекторной кожной вазоконстрикторной реакции при гипотермии. Ранее обнаружено, что комбинация антагониста рецептора NPY1 в сочетании с  $\alpha$ - и  $\beta$ - рецепторной блокадой мо-

жет аннулировать холодовой спазм сосудов (D.P. Stephens et al., 2001), при этом в меньшей степени остаются заинтересованными рецепторы NPY2 (D.Q. Chu et al., 2003). Кроме того, предполагается, что NPY в дальнейшем вносит существенный вклад в несимпатический механизм рефлекторной вазоконстрикции. Однако участие NPY в ответ на локальное охлаждение более тонкое по сравнению с его явной ролью в рефлекторной реакции организма при общем холодном воздействии (J.M. Johnson et al., 2005). Попутно необходимо подчеркнуть, что котрансмиссия имеет более важное значение у молодых людей, в процессе старения ее роль ослабевает (S.M. Frank et al., 2000; C.S. Thompson, W.L. Kenney, 2004).

Местное охлаждение стимулирует чувствительные к холоду афферентные нейроны, которые передают тепловую информацию в центр, а также действуют на симпатические сосудосуживающие нервы локально, стимулируя высвобождение норадреналина и через постсинаптические  $\alpha$ -рецепторы инициируя первоначальную вазоконстрикцию (рис. 29).

Эта вазоконстрикция маскирует неневральную вазодилаторную реакцию, которая присутствует после интенсивного охлаждения (J.M. Johnson et al., 2005; D.L. Kellogg, 2006), затем замещаясь неневральной вазоконстрикцией (J.M. Johnson, D.L. Kellogg, 2010).

Механизмы для неневральной вазодилаторной и вазоконстрикторной компонентов реакции при прямом охлаждении неизвестны. Предположительно, первая может быть связана с раскрытием артериовенозных анастомозов вследствие паралича гладкомышечных клеток (Т.К. Bergersen et al., 1999).

Как показали исследования, вазодилатация не является ни адренергической, ни NO-зависимой (G.J. Hodges et al., 2006; F. Yamazaki et al., 2006), не вызвана субстанцией P или ген-связанным пептидом кальцитонина (CGRP) (J.M. Johnson et al., 2005) и не имеет отношения к простагландину, так как аспирин не оказывает на нее значимого влияния (G.E. Alvarez et al., 2006). Поскольку реакция в большей степени переходная и зависит от скорости охлаждения, предполагалось истощение субстанции, но не биофизический эффект от воздействия более низкой температуры (F. Yamazaki et al., 2006). Оно может быть вызвано в интактной нервной ткани при достаточной скорости и степени охлаждения (P.E. Rébola et al., 1993). Под этим подразумеваются чувствительные нервные окончания, вероятнее всего, происходящие из холодовых рецепторов, которым свойственно ингибирование сосудорасширяющей реакции на охлаждение.

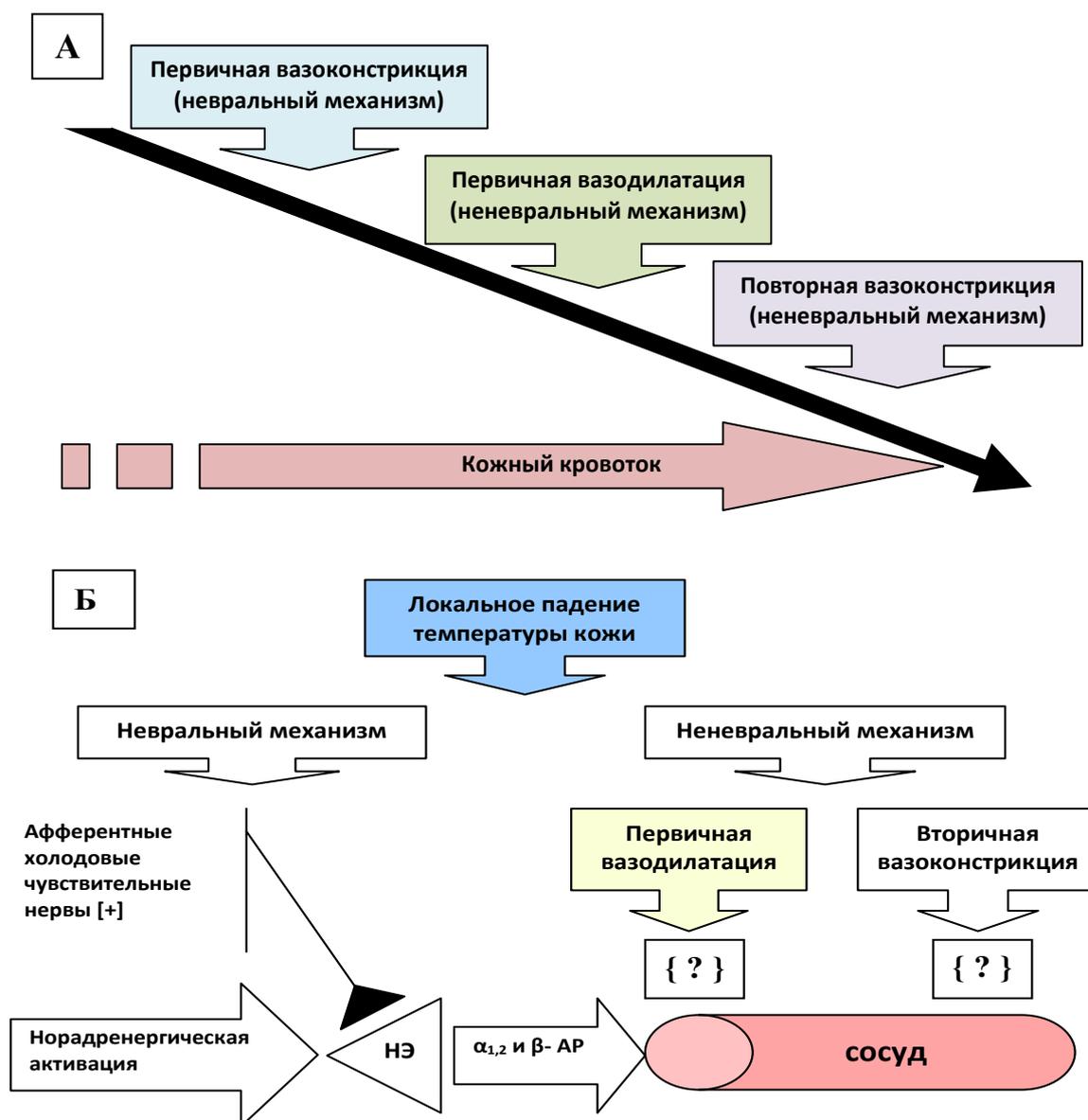


Рис. 29. Локальная холодовая реакция (А) и механизм вазоконстрикции в коже (Б) (по D.L. Kellogg, 2006).

Скорее всего передача сигнала от периферии происходит через капсаицин-чувствительные нервные волокна, которые посылают импульсы через многосинаптические пути к преоптическую/переднюю области гипоталамуса. Неизвестно происхождение этого сосудорасширяющего феномена – из сосудистой гладкой мышцы, из эндотелия либо из пределов окружающей ткани. Впоследствии он замещается чистой вазоконстрикцией.

Ингибирование симпатической адренергической функции значительно уменьшает долговременную кожную сосудосуживающую реакцию при прямом локальном охлаждении, что все же подчеркивает важную роль адренергии в механизме ее формирования (C.S. Thompson-Torgerson et al., 2007).

Маловероятно, что адренергический компонент кожной вазоконстрикции сводится только к изменению концентрации норадреналина в пресинаптическом пространстве. Более вероятно увеличение чувствительности к нему  $\alpha$ -адренорецепторов (ARs). Индуцированный холодом спазм сосудов связан с усилением активности  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и снижением  $\alpha_1$ -ARs. В отличие от  $\alpha_1$ -AR, широко представленных в сосудистой системе, функциональные  $\alpha_2$ -ARs локализуются в большинстве в гладких мышцах сосудов мелких артерий, артериол, венозной сети. Кроме того, из классифицированных  $\alpha_2$ -ARs подтипов  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\alpha_{2D}$  только один –  $\alpha_{2C}$  – является термочувствительным, т.е. проявляет активность лишь при снижении температуры, функционируя как периферический кожный термосенсор, увеличивая локальную холодовую сосудистую чувствительность (например, у пациентов с феноменом Рейно). Экспериментальным путем на мышах, в интактных человеческих тканях и клетках показано, что при охлаждении происходит избирательное повышение констрикторной активности  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов. В то же время не исключается нарушение во взаимодействии между этими рецепторами и  $\alpha_{2A/2D}$ -ARs (M.A. Chotani et al., 2000, 2004). В отличие от других подтипов  $\alpha_{2C}$ -ARs в значительной степени связаны с аппаратом Гольджи при температуре 37°C. Снижение температуры кожи ниже 28°C приводит в действие Rho/Rho-киназные пути, которые в свою очередь усиливают  $\alpha_{2C}$ -AR сокращение, вызывая транслокацию  $\alpha_{2C}$ -AR к плазматической мембране и увеличивая чувствительность  $Ca^{2+}$  к сокращению (S.C. Jeyaraj et al., 2001; C.S. Thompson-Torgerson et al., 2007; J.M. Johnson, 2007).

Вышеперечисленная совокупность процессов может являться основным феноменом и возможным механизмом как ранней, так и вторичной холодиндуцированной реакции. Так ли это на самом деле и каким образом участвует описанная модель в периферической вазомоторной реакции кожи при острой холодовой бронхопровокации у здоровых людей, еще предстоит уточнить. Наряду с этим, присутствуют другие механизмы местной защиты, вовлеченные в процесс сосудистой регуляции, включая изменение эндотелиальной функции, активности некоторых нейропептидов, вязкости крови, рецепторное сходство и/или сосудистую гладкомышечную функцию кожи.

Имеются сведения, что в основе поздней вазоконстрикции при холодом воздействии может лежать изменение функции эндотелия сосудов, в частности нитрооксидергические механизмы (D. Hermann et al., 2005; D.L. Kellogg, 2006;

F. Yamazaki et al., 2006). G.J. Hodges et al. (2006) нашли, что полная экспрессия холод-зависимой вазоконстрикции связана со снижением активности eNOS и/или продукции оксида азота, но механизм, через который локальное охлаждение кожи регулирует eNOS путь, непонятен. Как оксид азота (через циклическую GMP-зависимую протеинкиназу) противостоит опосредованной Rho-киназой вазоконстрикции, активизируя фосфатазу легкой цепи миозина (S. Bolz et al., 2003) и ингибируя активный вход RhoA (V. Sauzeau et al., 2000), RhoA- и Rho-киназы в совокупности осуществляют низкоуровневую регуляцию eNOS несколькими способами: снижая генную экспрессию eNOS (X.F. Ming et al., 2002), уменьшая мРНК-экспрессию eNOS, дестабилизируя мРНК eNOS, снижая экспрессию белка eNOS (M. Takemoto et al., 2002), уменьшая активацию eNOS (K. Budzyn et al., 2005), а также увеличивая активность аргиназы, которая уменьшает биопригодность оксида азота (D.E. Berkowitz et al., 2003).

Рассмотренные во взаимодействии, эти системы при других условиях и в других сосудистых руслах, вероятнее всего, точно так же могут взаимодействовать в кожном кровообращении при охлаждении. Таким образом, обобщая вышеизложенное, следует предполагать один из двух возможных сценариев сосудистой регуляции во время охлаждения: 1) холод-индуцированная редукция активности eNOS через неизвестный механизм, который приводит к реципрокному увеличению активности Rho-киназы и к последующей, опосредованной Rho-киназой, вазоконстрикции; 2) вызванная холодом активация Rho-киназы, осуществляющая низкоуровневую регуляцию eNOS пути, приводящая к активной и пассивной вазоконстрикции (через исключение базовых дилататорных сосудистых эффектов) (C.S. Thompson-Torgerson et al., 2007).

Существует гипотеза, указывающая на взаимодействие центров: управляющего легочной вентиляцией и модулирующего температуру тела. Предполагается, что области взаимодействия находятся на периферии в каротидных и/или аортальных тельцах и/или местах, ответственных за хемочувствительность, – возможно, на или около вентральной поверхности продолговатого мозга, являющегося предполагаемым участком центральной хеморецепции (E.N. Bruce, N.S. Cherniack, 1987; D.K. Mulkey et al., 2004). Изучение вентиляторной реакции у людей на гиперкапнию и гипоксию с нагреванием и без нагревания тела подтвердили взаимодействие этих модуляторов вентиляции с температурой ядра (M.D. White, 2006), а также влияние их на мозговой кровоток.

Ранее было показано, что алкалоз (дыхательный, метаболический), связанный с гипертермией либо гипервентиляцией, увеличивает возбудимость центральных нейронов и нейронов дорзальных ганглионарных корешков, тем самым активизируя управляемые напряжением кальциевые каналы (G.G. Somjen, G.S. Tombaugh, 1998; J.G. Laffey, B.P. Kavanagh, 2002). Внутриклеточная алкализация значительно повышает аффинность рецепторов 1,4,5-инозитолтрифосфата, через которые, а также через риаудиновые рецепторы возрастает выброс  $Ca^{2+}$  (T.J. Neppner et al., 2002). В эксперименте на гладкомышечных клетках сосудов было обнаружено, что смещение pH в щелочную сторону активизирует неселективные водопроницаемые кальциевые катионные каналы, по своим свойствам напоминающие TRP-каналы (M. Poteser et al., 2003; D.A. Andersson et al., 2004).

В работах по изучению молекулярного механизма кожных терморептопов уже доказана полимодальность отдельных TRP-каналов. Они играют важную роль не только в соматосенсорной тепловой трансдукции, но и участвуют в регуляции сосудистого тонуса (S.F. Morrison et al., 2008), в том числе и мозговых артерий (R. Crnich et al., 2010). Например, TRPV4, первый из TRP-каналов, экспрессия которого обнаружена в эндотелиальных клетках аорты мыши (H. Watanabe et al., 2002). Поэтому, как было показано, охлаждение периферических кровеносных сосудов вызывает вазоконстрикцию, а нагревание сосуда – вазодилатацию. Предполагается, что TRPV4 работает и как холодовой, и как тепловой рецептор. Кроме того, температурная чувствительность TRPV4 важна и при воспалении, когда происходят изменения барьерных свойств, зависящих от притока  $Ca^{2+}$ . Роль TRPV4 в ходе неврогенного воспаления или вазорегуляции при воспалительном процессе ожидаема, но в настоящее время не доказана.

Другой канал, TRPM8, активизируется при умеренном охлаждении и распределен в клеточных тельцах аксонов и периферических свободных нервных окончаний популяции первичных соматосенсорных нейронов, имеющих маленький диаметр клеточного тельца и расположенных в заднем корешке и тройничных ганглиях (A.M. Peier et al., 2002; D.M. Bautista et al., 2007). Кроме того, его варианты обнаружены в других, ненейронных тканях (мочеполовой, вкусовых бугорках, печени, толстой кишке и т.д.) (J. Abe et al., 2005; S. Thebault et al., 2005). Исследования показали, что TRPM8 также экспрессируется в мембране плазматических клеток, эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи, где он облегчает приток или высвобождение  $Ca^{2+}$  из внеклеточных

источников и депо эндоплазматического ретикулума соответственно (S. Thebault et al., 2005; F. Mahieu et al., 2007; G. Vidaux et al., 2007), что в свою очередь регулирует выброс  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой фосфолипазы  $\text{A}_2$ , катализирующей продукцию липополисахаридов – важных посредников липидов, вовлеченных в активацию множества ионных каналов (F.V. Abeele et al., 2006; D.A. Andersson et al., 2007). Липополисахариды появляются, чтобы потенцировать силу холодового воздействия дозо-зависимым образом. Помимо того, TRPM8 рецептор может быть активизирован ментолом или ицилином. Ментол не только активизирует поток через TRPM8 в плазматической мембране, но и самостоятельно способствует выходу  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточного депо (F. Mahieu et al., 2007). Применение ментола на кожу вызывает температурные ощущения, как холод – защитные физиологические реакции, автономно связанные с симпатическим контролем вазоконстрикции в коже, термогенез в бурой жировой ткани, липидных скоплениях и дрожь (K. Tajino et al., 2007; C. Morenilla-Palao et al., 2009).

Участие этих каналов в механизмах терморцепции неоспоримо, но до конца не ясно, при каких условиях, на каком уровне они вносят свой вклад в температурную регуляцию тела, какая роль отводится им в формировании периферической вазомоторной реакции при локальном охлаждении дыхательных путей и пути ее осуществления. Есть основания полагать, что главная цель терморегуляторной системы – поддерживать относительное постоянство ядра при различных обстоятельствах. Это достигается при помощи последовательных поведенческих и физиологических реакций, которые активизируются множеством термосенсоров, расположенных в пределах оболочки (главным образом в коже) и ядра (наиболее важно – в мозге), включая тепловую или холодную защиту и ее поиск от простых поструральных изменений до сложных регуляторных программ в поддержании термогомеостаза у здоровых.

Функциональная организация терморегуляторной системы остается предметом широких дебатов. Подобно другим физиологическим системам, она функционирует и на основе единого центра и как совокупность относительно независимых термоэффекторных петель, без единого диспетчера и без единой отправной точки или ее эквивалента. Каждая термоэффекторная петля использует отрицательную обратную связь от главной контрольной переменной – температуры ядра, а также обратную связь (либо отрицательную, либо положительную) от вспомогательной переменной – кожной температуры. Использование вспомогательного контроля позволяет телу предотвращать тепловые

нарушения от пребывания в среде и поддерживать температуру ядра в стабильном состоянии. Каждый термосенсор чувствителен к уникальной комбинации наружной и внутренних температур, защищая различные уровни, в то же время активность каждого из них изменяет температуру ядра, что важно в координировании различных термоэффektorных реакций. Фактически координация через общую переменную контроля может быть достаточной, чтобы объяснить большую часть, если не все, примеры скоординированного участия термосенсоров в реакции (А.А. Romanovsky, 2007; К. Nakamura, S.F. Morrison, 2010).

В то же время обнаруженные нами сосудистые изменения в периферическом кровотоке у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких под воздействием холодовой бронхопровокации резко отличались от таковых у здоровых лиц, что, скорее всего, было связано с ухудшением компенсаторных возможностей организма в терморегуляции, включая снижение контроля регуляции тонуса сосудов, а также механизмов теплоотдачи и теплопродукции, ответственных за адаптацию.

В отличие от здоровых, которые при кратковременной холодовой нагрузке имели фазный характер сосудистой реакции, в группах больных эта фазность исчезала (рис. 30).

Происходило усиление симпатической активности, которое приводило к резкому уменьшению артериального кровотока в пальцах, проявлявшемуся стойким снижением амплитуды пульсовой волны вследствие наступившей вазоконстрикции. Если у пациентов, не имевших холодовой гиперреактивности, снижение амплитуды напоминало плато с небольшими колебаниями за весь период исследования, то у больных с выраженной реакцией дыхательных путей к холодному воздуху к концу провокации и в раннем периоде восстановления абсолютные значения амплитуды пульсовой волны уменьшились примерно на 1/2 от исходной величины. Особого внимания заслуживают пациенты с парадоксальной (бронходилатационной) реакцией на холодный воздух, у которых к 3-й минуте провокации падение составляло более 2/3 первоначального уровня (рис. 31).

Уменьшение объемного кровотока сопровождалось пропорциональным снижением температуры кожи вследствие перераспределения тепла внутри организма. Зарегистрированные нами в покое перед холодовой гипервентиляцией параметры температуры дистальной фаланги пальца левой руки ( $T^{\circ}к$ ), в группах больных по отношению к здоровым имели более низкие значения (рис. 32).

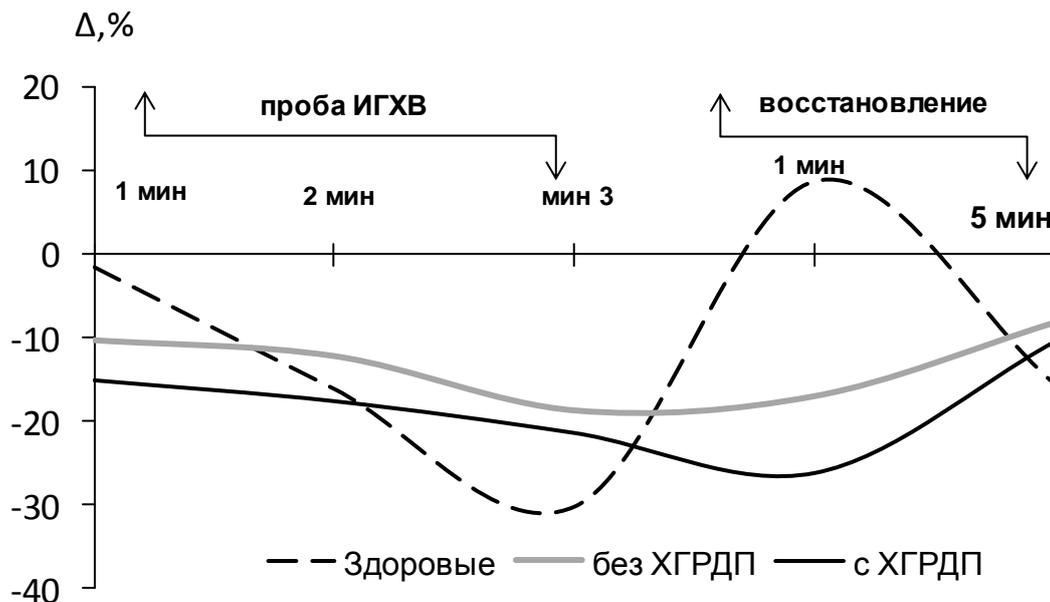


Рис. 30. Динамика изменений амплитуды пульсовой волны во время пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (в % от исходной величины).

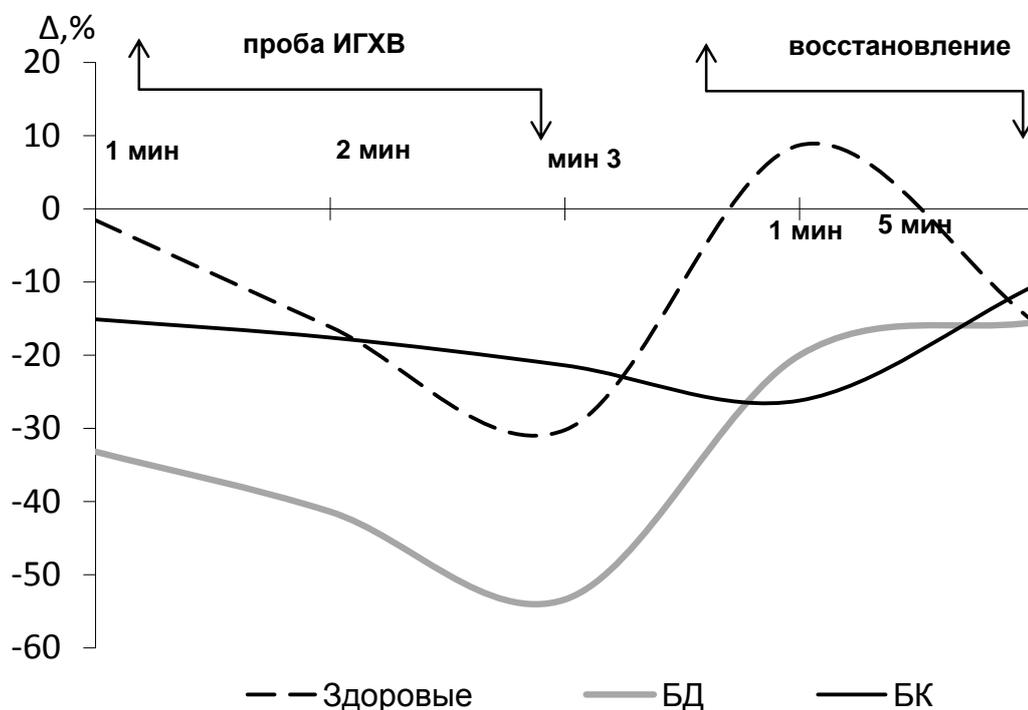


Рис. 31. Динамика изменений амплитуды пульсовой волны во время пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (в % от исходной величины) у больных с бронхоконстрикторной (БК) и бронходилатационной (БД) реакцией.

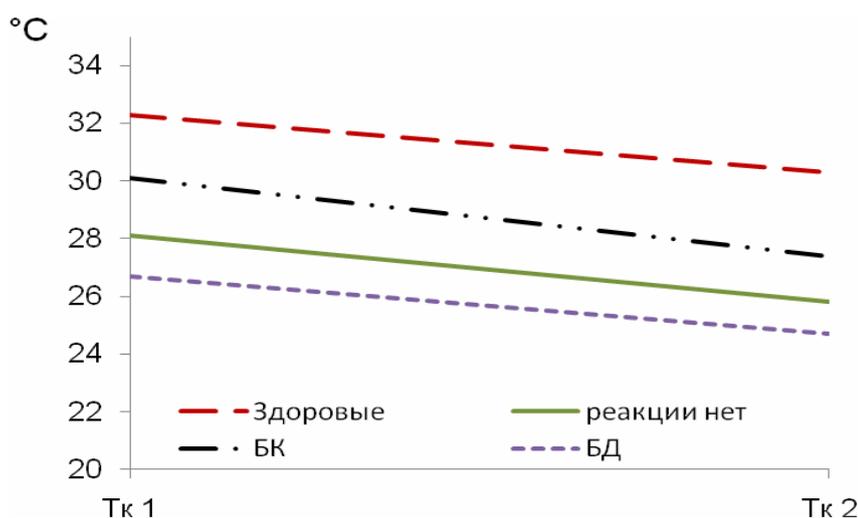


Рис. 32. Динамика температуры до ( $T_{к1}$ ) и после ( $T_{к2}$ ) изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у здоровых, больных с бронхоконстрикторной (БК), бронходилатационной (БД) реакцией и отсутствием таковой.

Следует отметить, что наблюдаемые у пациентов изменения температуры пальца существенным образом зависели от исходной проходимости дыхательных путей. Лица с прогрессирующей бронхиальной обструкцией в отличие от пациентов, не имевших нарушений функции внешнего дыхания ( $\Delta T - 2,5^{\circ}\text{C}$ ), показали меньшие различия между начальной и конечной температурой при холодовой бронхопровокации, градиент которой составил  $1,3^{\circ}\text{C}$ .

Представляется достаточно важной найденная нами взаимосвязь между реакцией бронхов к холодному воздуху и изменениями, происходящими в этот период в периферическом объемном кровотоке, колебаниями кожной температуры у лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, которую можно представить в виде уравнения линейной регрессии:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = 24,6 + 0,32 \times \Delta\text{АПВ}_{\text{вос}} - 3,20 \times T_{к1} + 2,13 \times T_{к2} - 0,24 \times \Delta\text{АПВ}_{3\text{мин}}$$

где  $\Delta\text{ОФВ}_1$  – максимальное падение  $\text{ОФВ}_1$  после ИГХВ (в % от исходных значений);  $\Delta\text{АПВ}$  – изменение АПВ в процессе исследования (в % от исходных значений);  $T_{к1}$ ,  $T_{к2}$  – температура кожи, измеренная до и после холодовой бронхопровокации.

В заключение следует сказать, что выявленные нами нарушения в микроциркуляции у больных с измененной реактивностью дыхательных путей могут служить ранним признаком общей васкулярной дисфункции, которая, по всей видимости, предшествует явным клиническим симптомам со стороны сердечно-сосудистой системы. Оценка кожного кровотока во время локального охлаждения дыхательных путей показала достаточно серьезную прогностическую ценность исследования для пациентов, чтобы предсказать появление гемодинамических осложнений у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания.

## Глава 6. ИЗМЕНЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПРОЦЕССЕ ДОЛГОВРЕМЕННОГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ\*

### 6.1. Сезонные изменения реактивности дыхательных путей

У здоровых людей ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на ингаляцию 0,1% раствора ацетилхолина хлорида, характеризующий бронхиальную реактивность, в годичной динамике имеет бифазный характер, соответствующий динамике среднемесячных значений относительной влажности и скорости движения воздуха (рис. 33).

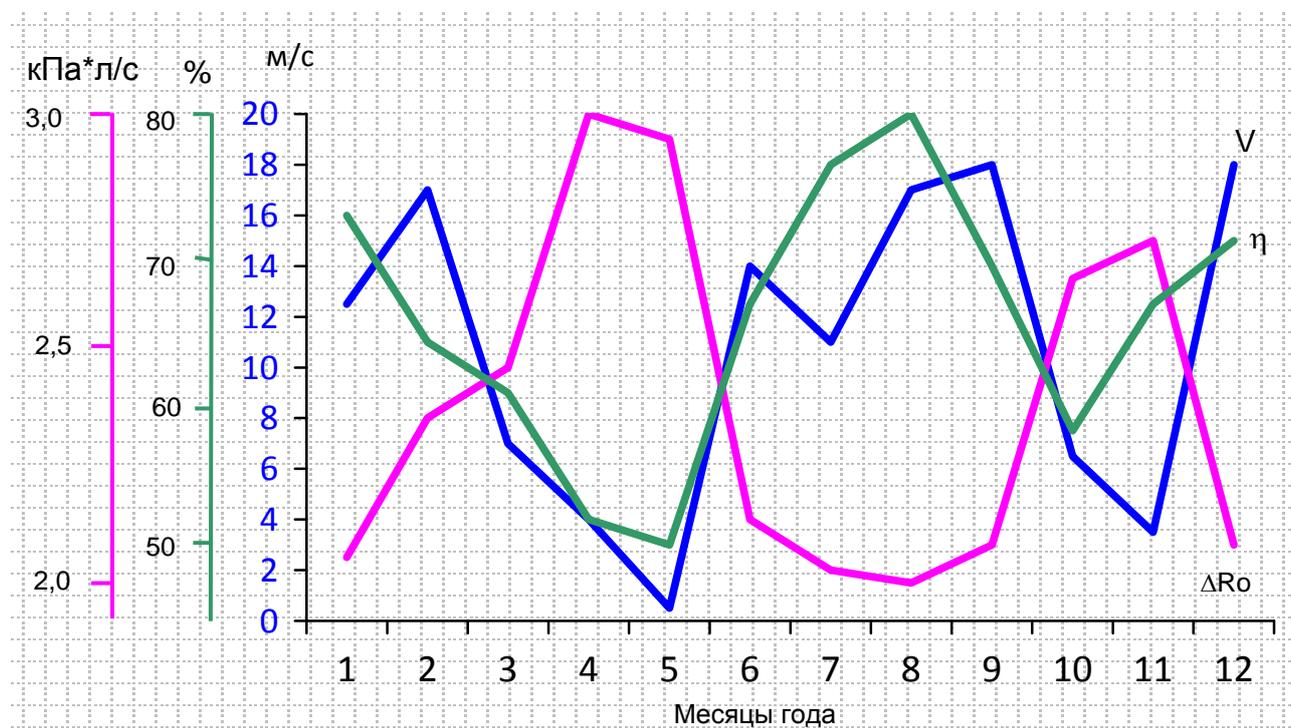


Рис. 33. Зависимость реактивности дыхательных путей ( $\Delta R_o$ ) у здоровых лиц от среднемесячных изменений скорости ветра ( $V$ ) и влажности воздуха ( $\eta$ ).

Наиболее четко сезонные сдвиги реактивности дыхательных путей выявлены нами по изменениям величины общего бронхиального сопротивления ( $\Delta R_o$ ), зависящего главным образом от проходимости крупных дыхательных путей. В условиях континентального климата южных районов Дальнего Востока первый пик значений  $\Delta R_o$  зарегистрирован в августе-сентябре, второй – в декабре и феврале. Минимальные значения  $\Delta R_o$  установлены в мае и ноябре. Закономерных сезонных изменений реактивности мелких дыхательных путей ( $\Delta MOC_{50}$  и  $\Delta MOC_{75}$ ) не обнаружено.

\* Глава написана в соавторстве с канд. мед. наук А.В. Колосовым.

Визуальное совпадение кривых сезонной динамики указанных выше метеопараметров и реактивности дыхательных путей подтверждено корреляционным анализом, выявившим обратную линейную зависимость  $\Delta R_0$  от среднемесячных значений скорости ветра ( $r=-0,84$ ,  $p<0,01$ ) и прямую – от относительной влажности воздуха ( $r=0,69$ ,  $p<0,01$ ).

Гиперреактивность дыхательных путей, выявленная в различные месяцы года по увеличению  $R_0$  после ингаляции ацетилхолина хлорида более чем на 25% от исходного, установлена у 89% больных ХОБЛ (В.П. Колосов и соавт., 2007). При этом реакция дыхательных путей на ингалируемый ацетилхолин у всех категорий больных ХОБЛ подвержена выраженным сезонным флуктуациям. Она существенно возрастает в осенне-зимний период, максимальна в сентябре. У больных с умеренной бронхиальной обструкцией в основном сохраняется бифазный характер сезонной динамики бронхиальной реактивности, характерный для здоровых лиц с пиком реакции на ацетилхолин в августе-сентябре и менее выраженным подъемом в декабре-январе.

Частота выявления гиперреактивности дыхательных путей также сильно различается в течение года и максимальна осенью. Так, бронхиальная гиперреактивность выявлена у всех обследованных больных ХОБЛ, со значительной и резкой степенью обструкции в августе и сентябре. У больных ХОБЛ с умеренной обструкцией дыхательных путей частота выявления гиперреактивности была максимальной в октябре (76%), феврале (71%) и марте (67%).

Приведенная частота выявления неспецифической гиперреактивности дыхательных путей у больных ХОБЛ (В.П. Колосов и соавт., 2007) существенно выше, чем по известным данным (J.W. Ramsdell et al., 1982; Ю.С. Кокарев, 1985). Очевидно, она более точно отражает истинную распространенность измененной бронхиальной реактивности в популяции больных ХОБЛ, поскольку учитывает флуктуирующую гиперреактивность, проявляющуюся лишь в отдельные сезоны года. Проводимые однократные эпидемиологические исследования не позволяют выявить этот феномен.

Для того чтобы прояснить функциональные параметры, которые модулируют зависимость бронхиальной реактивности у больных ХОБЛ от сезонных изменений метеофакторов, использован дискриминантный анализ и выведено уравнение, позволяющее прогнозировать у конкретного больного ХОБЛ зависимость реактивности дыхательных путей от сезонных изменений метеорологических факторов:

$$D = 0,464 \times \text{ПОС (в \% от должной)} - 0,981 \times \text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ (в \%)}.$$

Указанную зависимость (с вероятностью 80%) прогнозируют при  $D > -16,97$ .

Бронхоконстрикторная реакция на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом у больных ХОБЛ достоверно более выражена зимой, чем летом (табл. 22). Через 5 мин. после окончания бронхопровокационной пробы с холодным воздухом падение  $ОФВ_1$  зимой больше чем втрое превышает летнюю реакцию.

Таблица 22

**Сезонные различия реакции дыхательных путей на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом у больных ХОБЛ**

Показатель	Период года			
	зима	лето	осень (весна)	p
$\Delta ОФВ_1$ (%), через 1 мин.	$-7,78 \pm 2,08$	$-3,15 \pm 1,24$	$-6,02 \pm 3,20$	$<0,05$
$\Delta ОФВ_1$ (%), через 5 мин.	$-7,56 \pm 2,25$	$-2,41 \pm 1,11$	$-6,52 \pm 3,33$	$<0,05$

*Примечание:* p – достоверность различий между летним и зимним периодами года.

Отчетливое влияние метеорологических факторов на сезонную динамику реактивности дыхательных путей у больных ХОБЛ подтверждено выявленными корреляционными связями. Амплитуда сезонных изменений бронхиальной реактивности уменьшалась по мере прогрессирования обструкции дыхательных путей, в то время как абсолютная величина реакции на ингаляцию ацетилхолина нарастала. Характер зависимости бронхиальной реактивности от исходного уровня бронхиальной проходимости менялся с нарастанием обструктивного синдрома. Если у больных хроническим необструктивным бронхитом уменьшение бронхиальной проходимости сопровождается увеличением реакции на ингалируемый ацетилхолин хлорид, то при резкой обструкции ( $ОФВ_1 < 40-50\%$  от должного) степень реакции с увеличением бронхиального сопротивления прогрессивно уменьшается (Ю.М. Перельман, Н.С. Прилипко, 1999). Последнее объясняется тем, что крайняя выраженность органических изменений в стенке бронхов при далеко зашедшем патологическом процессе не позволяет реализовать на периферии констрикторный стимул вне зависимости от состояния рецепторного аппарата.

Отсутствие зависимости реакции дыхательных путей на ацетилхолин от бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ с умеренной обструкцией дыхательных путей нивелирует влияние механических и геометрических факторов, позволяя наиболее точно выявить роль метеорологических факторов в сезонной

динамике неспецифической бронхиальной реактивности. Реакция дыхательных путей на ацетилхолин в осенне-зимний период повышалась по сравнению с весенне-летним. Максимальный бронхоконстрикторный ответ зарегистрирован, как и у здоровых людей, в августе и сентябре, повторное увеличение реактивности – в декабре-январе. Весной показатели ответной реакции на ацетилхолин были выше, чем летом. В переходные периоды года отмечалась генерализация бронхоконстрикторного ответа, в которую вовлекались как крупные, так и мелкие бронхи.

Среди факторов, определяющих усиление бронхиальной реактивности, следует учитывать повышение содержания в крови биологически активных веществ, усиление перекисного окисления липидов, связанные с действием низких температур (Г.Б. Федосеев с соавт., 1981; D.L. Bratton et al., 1987), нарушение баланса циклазных систем (Г.Д. Дорофеев и соавт., 1978), кальциевого гомеостаза (А.Г. Чучалин, 1987), синтеза оксида азота (С. Kotaru et al., 2001) и др.

Отчетливое сезонное усиление реактивности дыхательных путей в конце лета – начале осени связано, очевидно, не только с закономерными стабильными изменениями физических факторов окружающей среды в окологодичном цикле, но и с наиболее выраженной их изменчивостью в этот период. Частота геомагнитных бурь осенью максимальна (20%), а преобладание магнитных бурь летом наблюдается именно в августе (Н.В. Бутьева и соавт., 1988).

Август характеризуется зачастую душно-влажной погодой с сочетанием высокой температуры и максимальной влажности воздуха, что приводит к напряжению гомеостатических механизмов с изменением функциональных характеристик рецепторного аппарата, способствующем увеличению ответной реакции дыхательных путей на неспецифические раздражители.

Менее выраженная сезонная динамика реактивности дыхательных путей у больных с резко выраженной обструкцией объясняется исчерпанием резервов физиологического ответа на воздействие внешнесредовых факторов вследствие необратимых морфологических изменений в стенке бронхиального дерева, о чем свидетельствуют отсутствие реакции на бронхопровокацию со стороны дистальных бронхов и исчезновение корреляции ее со стороны крупных бронхов.

По характеру реакции дыхательных путей на бронхопровокацию в зависимости от ее окологодичной динамики можно выделить три типа больных ХОБЛ: с неизменной неспецифической реактивностью дыхательных путей, с флуктуирующей и со стабильной гиперреактивностью. Реактивность дыхательных путей у первых двух типов больных в наибольшей степени зависит от се-

зонных изменений физических факторов окружающей среды, определяющих характерные особенности различных времен года. Очевидно, что бронхиальная реактивность при ХОБЛ – одно из наиболее ярких проявлений пластичности функциональной системы дыхания. По мере нарастания обструктивного синдрома, стабилизации реакции дыхательных путей на неспецифические раздражители дыхательная система все меньше реагирует на естественные внешнесредовые воздействия, а ее функциональные характеристики все больше зависят от тяжести органических и патофизиологических изменений, связанных с основным патологическим процессом.

Характерная сезонная динамика неспецифической реактивности дыхательных путей у больных ХОБЛ проявилась и при исследовании их реакции на холодное воздействие. Наименьшие значения падения  $ОФВ_1$  после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом зарегистрированы летом, максимальные – зимой. Это свидетельствует, что при часто имеющемся несовпадении реакций дыхательных путей одних и тех же пациентов на различные раздражители, отражающем разные механизмы возникновения этих реакций, динамика их окологодичных ритмов носит общий характер.

Одной из причин возрастания холодной реактивности дыхательных путей в зимний период года может служить нарушение их кондиционирующей функции. Полученные нами данные свидетельствуют, что кондиционирующие возможности дыхательных путей у больных ХОБЛ в холодное время года существенно снижаются, а это создает предпосылки для нарушения термоэнергетического гомеостаза легких и включения цепи патофизиологических реакций, приводящих к снижению резистентности слизистой дыхательных путей и повышению их реактивности.

Совокупность функциональных изменений дыхательной системы вследствие сезонного изменения силы действия метеорологических факторов способствует возникновению обострений ХОБЛ, максимум которых приходился на апрель и октябрь. Таким образом, выявлена очевидная взаимосвязь между опережающим ухудшением функциональных параметров (нарастание вентиляционных нарушений и гиперреактивность дыхательных путей) и последующими клиническими проявлениями заболевания. Учет этой взаимосвязи позволяет на основе долгосрочного прогнозирования функциональных сдвигов в зависимости от метеорологических характеристик погоды патогенетически обосновывать технологии вторичной сезонной профилактики ХОБЛ.

## 6.2. Многолетние изменения реактивности дыхательных путей

Современный уровень исследований позволяет взглянуть на гиперреактивность дыхательных путей как на ведущее патофизиологическое нарушение при развитии хронических болезней органов дыхания, характеризующееся многофакторностью и гетерогенностью бронхоспастического ответа. Безусловно, ее нельзя рассматривать изолированно, без взаимосвязи с генетическими и фенотипическими особенностями течения заболевания, длительностью, характером воспаления и т.д. Неотъемлемой чертой ХОБЛ является неуклонное снижение вентиляционной функции легких вследствие системной воспалительной реакции. Неконтролируемое, тяжелое течение бронхиальной астмы также сопровождается ремоделированием дыхательных путей и характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока, приводящим к дисфункции легкого (S. Guerra et al., 2008; S. Guerra, F.D. Martinez, 2009). Исследования показывают, что до 50% астматиков имеют нейтрофильное воспаление, в большинстве случаев не реагирующее на лечение стероидами (P.J. Barnes, 2004; P. Haldar et al., 2008), при высокой активности процесса – 10-кратный риск развития ХОБЛ (G.E. Silva et al., 2004). В определенный момент оба заболевания начинают приобретать общие черты и становиться не только клинически, но и функционально схожими, приобретая необратимый компонент обструкции, существенно меняющий реактивность дыхательных путей.

Нам выпала редкая возможность оценить реакцию дыхательных путей на холодный воздух в начале заболевания и отследить ее в промежутке более 10-14 лет с момента первоначального обращения пациентов (в среднем 12,5 лет).

Ретроспективному анализу подверглись больные, поступавшие в клинику с 1991 г. по 1999 г. с целью верификации диагноза, предъявлявшие жалобы на кашель, в некоторых случаях продукцию мокроты, одышку, эпизоды затрудненного дыхания. Наряду с этим, они имели разнообразные клинические симптомы реакции на холодный воздух, в 50% случаев последняя была подтверждена функционально значимыми изменениями, характерными для холодовой гиперреактивности дыхательных путей. В соответствии с существующими на тот момент критериями больным был установлен диагноз различного по форме хронического бронхита, в том числе аллергического. Конечной точкой наблюдения служила оценка изменения реактивности дыхательных путей к холодному фактору. При сопоставлении анкетных данных и архивных историй болезни установлено, что 60% больных отмечали нарастание тяжести клиниче-

ской картины заболевания, проявлявшееся в увеличении частоты и длительности обострений, исчезновении закономерностей, ранее связанных с сезонностью течения болезни. На момент повторного исследования 17% больных с манифестом бронхиальной астмы были выделены в отдельную группу.

Двенадцать лет спустя вентиляционная функция легких характеризовалась неуклонным снижением всех параметров (табл. 23) с более существенными изменениями у лиц с хроническим бронхитом.

Таблица 23

**Динамика показателей вентиляционной функции легких  
при долговременном развитии заболевания**

Показатель	Хронический бронхит		Бронхиальная астма	
	исходно	в динамике	исходно	в динамике
ЖЕЛ, л	4,24±0,23	3,89±0,21 p<0,01	4,59±0,32	3,95±0,41 p<0,05
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,21±0,17	2,85±0,17 p<0,001	3,31±0,22	2,89±0,37
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	76,4±1,98	72,7±1,91	73,0±3,07	69,2±3,03
ПОС, л/с	7,90±0,55	7,35±0,46 p<0,05	8,85±0,89	7,46±0,98
МОС <sub>50</sub> , л/с	3,81±0,25	3,11±0,25 p<0,001	3,37±0,33	2,66±0,43
МОС <sub>75</sub> , л/с	1,65±0,13	1,08±0,10 p<0,001	1,45±0,22	1,03±0,18 p<0,05
МОС <sub>25-75</sub> , л/с	4,00±0,28	2,61±0,21 p<0,001	4,01±0,49	2,49±0,35 p<0,01

*Примечание:* здесь и далее p – достоверность различий показателя в сравнении с началом исследования (парный t-тест).

Преимущественным уровнем обструкции дыхательных путей у астматиков были бронхи среднего и мелкого калибра, о чем свидетельствовало выраженное снижение максимальных скоростей конечной части форсированного выдоха. В обеих группах явно прослеживалось появление необратимого компонента обструкции, связанное со структурной перестройкой стенки дыхательных путей. По данным литературы, до 50% больных бронхиальной астмой имеют ограничение воздушного потока, что в долгосрочной перспективе сопровождается формированием ХОБЛ (E.L. van Rensen et al., 2005; S. Guerra et al., 2008). Несмотря на это, среднегодовая убыль интегрального показателя бронхиальной проходимости – ОФВ<sub>1</sub> – в целом не превышала физиологическую (0,030 л) и составила у больных хроническим бронхитом 0,031±0,007 л, бронхиальной астмой –0,036±0,021 л (p>0,05), что подчеркивало компенсированное состояние значительной части наших пациентов в отличие от проспективных исследова-

ний, проведенных P. Lange et al. (1998), которые отметили у астматиков дополнительное снижение в  $ОФВ_1$  16 мл/год за 15-летний период наблюдения.

В то же время появление обструкции дыхательных путей, обусловленное органическими изменениями в стенке бронхов, приводило у части больных к уменьшению ответа на провокационные стимулы. Если в начале наблюдения максимальное снижение  $ОФВ_1$  после холодовой провокации у больных с формировавшейся бронхиальной астмой носило выраженный характер  $-20,7 \pm 4,88\%$  (у больных хроническим бронхитом  $-7,8 \pm 2,75\%$ ), то по истечении срока наблюдения имелась явная регрессия признака:  $-12,1 \pm 2,72$  и  $-4,4 \pm 1,31\%$  соответственно (рис. 34).

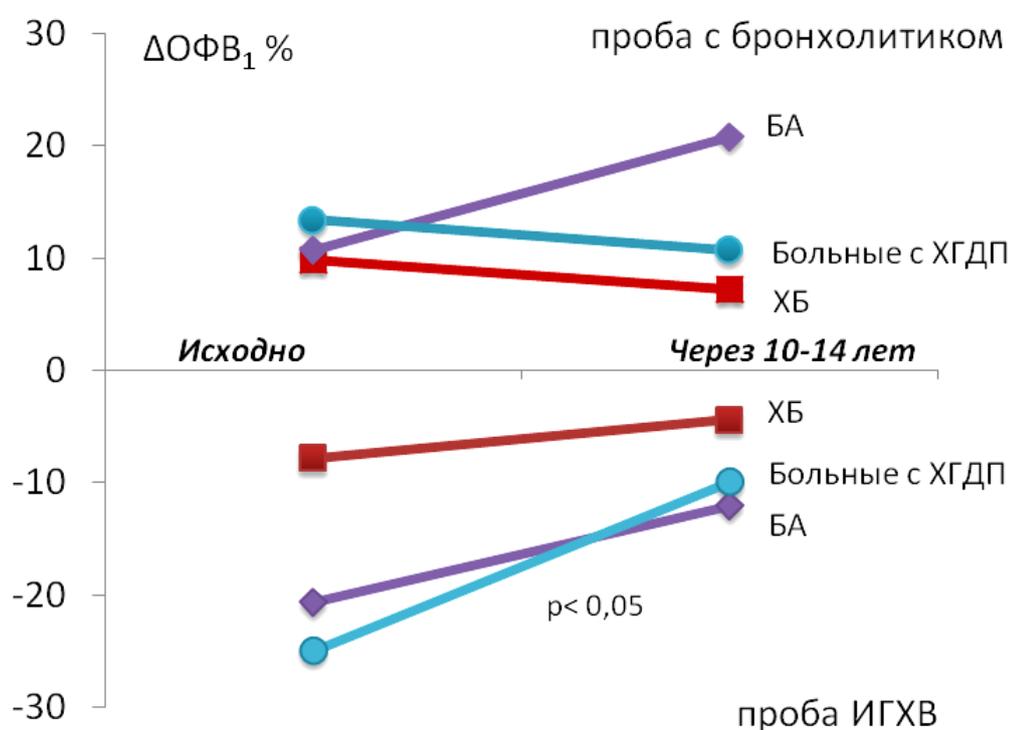


Рис. 34. Динамика реактивности дыхательных путей при естественном развитии заболевания.

Следует заметить, что повторно не всем пациентам удалось провести пробу ИГХВ, что не могло не сказаться на результатах. Исключение было сделано в 13% случаев, когда тяжесть основного заболевания не позволила выполнить предполагаемое исследование, у 10% появились противопоказания со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как со стороны дыхательной системы больные были полностью компенсированы, а среднегодовая убыль  $ОФВ_1$  не превышала физиологической нормы. У этих пациентов мы ограничились изучением бронходилататорной реакции дыхательных путей, оценивая обратимость обструкции. Тем не менее при оценке индивидуальной вариабельности

значений каждого больного нами обнаружена интересная тенденция: если у 21% больных холодовая гиперреактивность дыхательных путей с течением времени угасала, то 4% пациентов, напротив, начали чрезмерно реагировать на холод.

Исчезновение либо снижение реакции дыхательных путей на воздействие холода не только свидетельствовало о специфичности данного феномена и особенностях патофизиологических механизмов, лежащих в его основе, но и о том, что реактивность в целом является динамическим процессом, подвержена различным флюктуациям, в том числе и сезонным. Подтверждением тому служили проведенные ранее исследования годичной и до 5 лет протяженности динамики холодовой гиперреактивности дыхательных путей, которая могла появиться либо исчезнуть в процессе наблюдения за больными под воздействием лечения либо триггерных факторов (А.Г. Приходько, 2006; Y. Jammes et al., 2002; J.M. Perelman et al., 2007).

По мере развития патологического процесса существенно снижается пластичность системы внешнего дыхания – одна из важных составляющих функционирования системы; формируется эластическая деструкция паренхимы, что уменьшает упругую отдачу легкого. Как показали D.S. Postma, H.A.M. Kerstjens (1998), происходящее вследствие воспалительных изменений ремоделирование стенки дыхательных путей вносит существенный вклад в их механические свойства, формируя необратимый компонент обструкции. Конкретным проявлением этого служит регрессия реакции на бронхолитический препарат у части пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания (E.L. van Rensen et al., 2005). Возможно, это происходит за счет избыточной продукции фактора трансформации роста TGF- $\beta$ 1, который способен менять низкоуровневую регуляцию  $\beta$ <sub>2</sub>-адренорецепторов у больных ХОБЛ и способствовать снижению реакции на  $\beta$ <sub>2</sub>-агонисты (P.J. Barnes, 2004).

В процессе формирования обструктивного синдрома дыхательная система в меньшей степени начинает реагировать на естественные внешнесредовые воздействия, а ее функциональные характеристики становятся зависимыми от тяжести органических и патофизиологических изменений, связанных с основным патологическим процессом. Более наглядно это проявляется у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, у которых с годами реакция на холод уменьшилась практически в 2,5 раза (рис. 34).

Оценивая долговременную динамику измененной реактивности дыхательных путей у лиц с ХГРДП, следует подчеркнуть, что в некоторых случаях достаточно трудно было провести фенотипирование больных с целью дифференциальной диагностики хронического бронхита и бронхиальной астмы. С

определенной долей уверенности можно только утверждать, что часть больных на протяжении прошедших лет сохранила достаточно стабильную картину заболевания, другие – с течением времени имели выраженное ухудшение состояния.

Положив в основу темпы прогрессирования обструкции дыхательных путей, мы выделили в конце наблюдения две группы больных: в первую вошли пациенты со среднегодовой убылью  $ОФВ_1$ , не превышавшей 50 мл в год (в среднем  $0,037 \pm 0,008$  л), во вторую – со среднегодовым падением  $ОФВ_1$ , равным или больше этого значения (в среднем  $0,075 \pm 0,017$  л;  $p < 0,05$ ). Несмотря на столь разительные изменения, ранее они не отличались в реагировании на холодовую бронхопровокацию по степени падения  $ОФВ_1$  ( $-11,6 \pm 3,12$  и  $-11,0 \pm 3,70\%$ ,  $p > 0,05$ ), в ответе на бронхолитик по степени прироста  $ОФВ_1$  ( $10,0 \pm 1,55$  и  $10,7 \pm 2,69\%$ ,  $p > 0,05$ ), а показатели вентиляционной функции легких у больных во 2-й группе были намного выше, чем в 1-й (рис. 35-36).

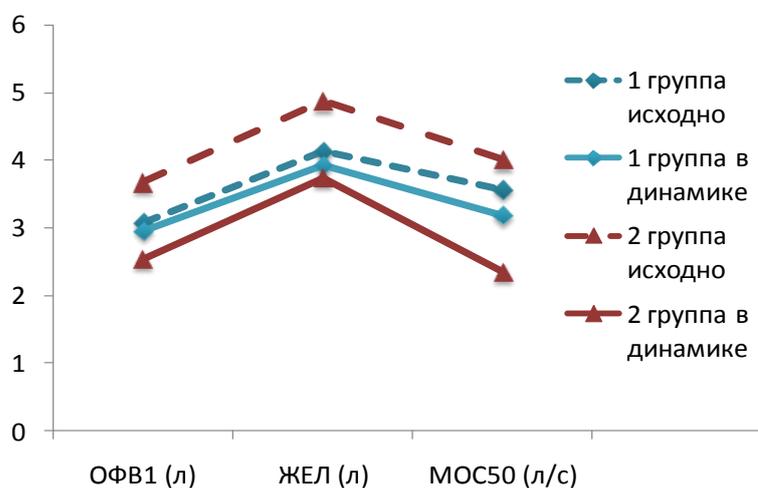


Рис. 35. Динамика функции внешнего дыхания у больных в зависимости от темпов среднегодового падения  $ОФВ_1$ .

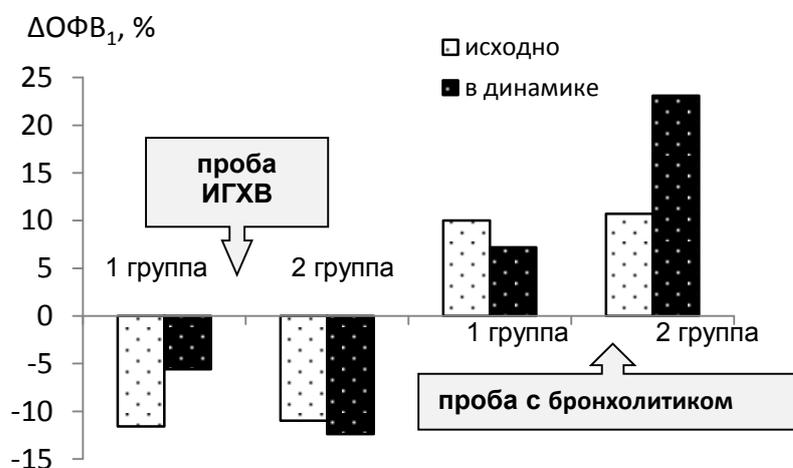


Рис. 36. Изменение реактивности дыхательных путей у больных в зависимости от темпов среднегодового падения  $ОФВ_1$ .

Нарастание бронхиальной обструкции, произошедшее у больных 2-й группы за годы наблюдения, сопровождалось существенным снижением всех скоростных параметров, с более выраженными изменениями на периферическом уровне, это приводило к прогрессирующему нарушению распределения вентиляции – одному из важнейших факторов дыхательной недостаточности и, как следствие, патологическому изменению легочной гемодинамики. Следует подчеркнуть, что существуют сложные взаимоотношения между структурой и функцией легких. С одной стороны, структурные изменения всегда прогрессируют, коррелируя с тяжестью болезни. Длительное нарушение функции и увеличение массы гладких мышц дыхательных путей, гипертрофия слизистых желез напрямую усиливают тяжесть заболевания, необратимо снижая функцию легкого у больных с хронической обструкцией. С другой стороны, некоторые структурные изменения, включая матричное депонирование в стенке дыхательных путей, не всегда вредно, так как может фактически защитить последние от полного экспираторного закрытия, уменьшая их подвижность (В.Е. McParland et al., 2003; T.R. Bai et al., 2005).

В то же время у больных с прогрессирующим течением заболевания сохранялась высокая лабильность гладкой мускулатуры бронхов. Реакция к холодному воздуху за годы у них не претерпевала существенных изменений, кроме того, был найден двукратный прирост показателей ответа на симпатомиметик при исследовании обратимого компонента обструкции. Наряду с процессами ремоделирования бронхиальной стенки, имелась выраженная дисфункция рецепторного аппарата, еще больше увеличивающая степень обструктивных нарушений. На фоне происходящих процессов формировалась гетерогенность гладкомышечного ответа, связанная с неоднородностью констрикторной реакции вследствие воспаления. В настоящее время доказано, что у астматиков тяжесть состояния также может быть обусловлена периферической обструкцией дыхательных путей, увеличением воздухонаполненности легких (D.A. Kaminsky et al., 2000; A.C. Henderson et al., 2003; C.G. Irvin and J.H.T. Bates, 2009), что, безусловно, объединяет их с ХОБЛ в один патофизиологический механизм, связанный фенотипом. Концептуально наши представления отражены в диаграмме, в которой представлено условное фенотипирование больных в динамике заболевания (рис. 37).

Наряду с классическим течением болезни, характерным для основной части больных, идентифицированы пациенты, у которых холоддовая гиперреактивность дыхательных путей появлялась или исчезала в динамике наблюдения,

и лица, у которых на этом фоне произошел манифест бронхиальной астмы. В отдельную субпопуляцию выделен фенотип больных с похожими легочными симптомами и общими клиническими проявлениями болезни – такими как прогрессирующая обструкция дыхательных путей и сохраняющаяся высокая реактивность бронхов, не дифференцируемых по нозологической принадлежности.

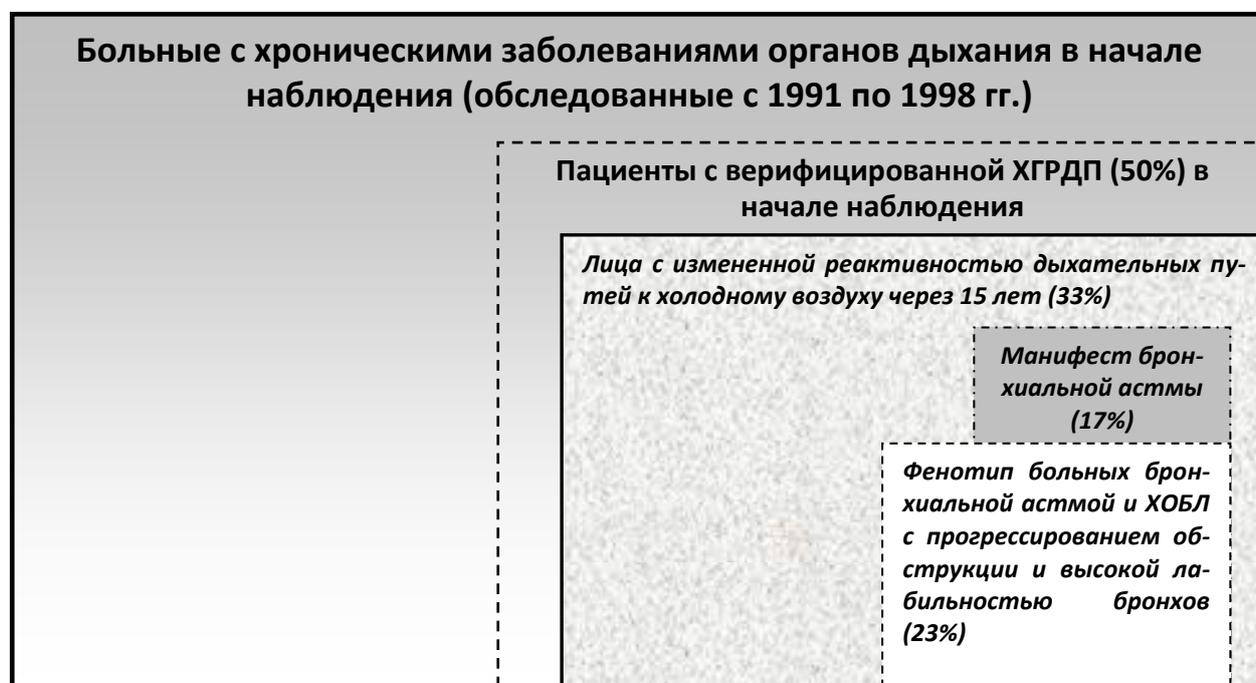


Рис. 37. Схематичное фенотипирование больных на основе долговременного наблюдения.

Вероятнее всего, у этих больных имелся дефект функционирования дыхательной системы на уровне генов. Описано посредничество последних как в воспалении, ремоделировании дыхательных путей, так и в чрезмерной чувствительности бронхов к различным стимулам (Н. Bilolika et al., 2005; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; Н.М. Boezen, 2009; D.S. Postma, G.H. Koppelman, 2009). Обширные исследования по оценке генов, которые детерминируют развитие заболевания, находясь во взаимосвязи между собой либо под влиянием различных экологических стимулов, позволили выделить ряд генетически уязвимых мест, общих для обоих заболеваний. Так, например, был изучен геномный спектр в семьях астматиков и больных ХОБЛ. Оказалось, что полиморфизм по крайней мере в одном гене на 2q хромосоме важен в раннем начале заболевания и детерминировании степени легочной обструкции, измеренной как отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , который найден в обеих группах (J. Xu et al., 2000; E.K. Silverman et al., 2002). L. Joos et al. (2003) выполнены первые исследования, оценившие степень взаимосвязи полиморфизма в ADRB2 с высокой реактивностью к метахолину либо реакцией к бронхолитику и быстротой снижения легочной функ-

ции. Если роль полиморфизмов гена  $\beta_2$ -адренорецептора в формировании астмы доказана, то при ХОБЛ этот вопрос остается открытым (Н.В. Васьковский и соавт., 2006; А.А. Litonjua, 2006; J. Brøgger et al., 2006). А.Е. Hegab et al. (2004) найден ADRB2 + 79 C/G полиморфизм и гаплотипы, которые могут быть вовлечены в патогенез ХОБЛ. Последние исследования А. Sadeghnejad et al. (2009) показали, что из 25 исследованных одиночных полиморфизмов нуклеотида в ADAM33 гене 5 связаны с ХОБЛ и легочной функцией у длительно курящих людей.

Ряд исследователей картировали гены бронхиальной гиперреактивности и восприимчивости к атопии в определенной области на хромосоме 5q31-q33, которая содержит кластер провоспалительных цитокинов, наиболее важных в иммунорегуляции и формировании гиперреактивности бронхов, включая IL-13 и IL-4. Было установлено, что полиморфизмы в гене IL-13 вносят вклад в комплексную регуляцию фенотипов, связанных не только с атопией и астмой, но и с ХОБЛ. Подход к определению генетической восприимчивости заключался в поиске общего гена-кандидата, в основу которого было положено единое функциональное назначение либо хромосомное местоположение. Найдены общие промоторные полиморфизмы (-1111) и (-1055) в гене IL-13 при обоих заболеваниях (G. Grunig et al., 1998; Z. Zhu et al., 1998; T.C. van der Pouw Kraan et al., 2003; D.A. Meyers et al., 2004). Кроме того, установлено, что чрезмерная экспрессия IL-13 в эксперименте на взрослых крысах приводит к развитию эмфиземы. Обсуждается роль CCR5- и эстроген-1-рецепторных полиморфизмов в гиперреактивности дыхательных путей и быстром ежегодном снижении легочной функции, особенно у женщин (J.K.L. Walker et al., 2006; A. Dijkstra et al., 2006).

Единственная доказанная генетическая причина раннего возникновения ХОБЛ – дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина – в настоящее время также подвергается сомнению. А.Г. Palma-Carlos, М.Л. Palma-Carlos (2007) показали влияние низких уровней  $\alpha_1$ -антитрипсина на быстрое прогрессирование снижения легочной функции, увеличение частоты обострений, формирование гиперреактивности не только у больных ХОБЛ, но и при астме.

Гиперреактивность дыхательных путей и курение теперь объединены в общий эпидемиологический признак, провоцирующий развитие обоих заболеваний. Доказано, что лица с врожденной гиперреактивностью дыхательных путей более восприимчивы к экологическим стимулам. S.G. Pillai et al. (2009) идентифицированы два одиночных полиморфизма нуклеотида в рецепторном

локусе (CHRNA 3/5)  $\alpha$ -никотинацетилхолина у больных ХОБЛ, ранее ассоциировавшиеся с возникновением никотиновой зависимости.

Безусловно, наши знания все еще далеки от полного понимания существующей проблемы. Бронхиальная астма и ХОБЛ – это сложные мультифакторные болезни, в некоторых случаях мало различимые и наследственно предопределенные. Особый интерес для исследователей представляют гены, взаимодействующие с факторами окружающей среды, поскольку только при определенных условиях, при воздействии конкретных триггеров определенные генетические факторы могут проявиться, провоцируя начало болезни либо приводя к утяжелению процесса. В данной связи выделение новых экологически обусловленных фенотипов, – например, связанных с холодом – представляет не только академический интерес, но и имеет важное значение для поиска путей коррекции синдрома.

## **Глава 7. ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

### **7.1. Профилактика холодового бронхоспазма средствами физической реабилитации**

Актуальность устранения холодового бронхоспазма остается одной из важнейших проблем пульмонологии. Суровые климатические условия, в которых проживает большая часть населения нашей страны, с продолжительным периодом низких температур окружающей среды, вызывают у многих людей дизадаптацию дыхательной системы и организма в целом. В этот период у больных, страдающих обструктивными заболеваниями легких, прослеживается отчетливое увеличение реактивности дыхательных путей к холодовому фактору, что серьезно влияет на качество их жизни. Встает вопрос не только о купировании остро возникшего приступа холодового бронхоспазма, но и о мерах профилактики и длительной реабилитации таких больных на протяжении зимнего сезона – простых, доступных и необременительных для каждого пациента. Учитывая тот факт, что у части больных реакция к холодному воздуху возникает на фоне выполнения физической нагрузки, мы проследили частоту появления сочетанной реакции к этим двум стимулам. Из 75 больных хроническими болезнями легких, прошедших тестирование на оба стимула, в 72% случаев выявлена холодовая гиперреактивность дыхательных путей, которая в 19% сопровождалась бронхоспазмом на физическую нагрузку. Оказалось, реакция дыхательных путей напрямую связана со степенью бронхиальной обструкции и функциональным состоянием респираторных мышц, что следовало из обнаруженной зависимости между мощностью выполненной нагрузки (Вт/кг) и изменениями в  $ОФВ_1$  после ИГХВ ( $r=-0,47$ ;  $p<0,01$ ), поэтому использование физической нагрузки в реабилитации больных с холодовым бронхоспазмом было оправдано как средство увеличения компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы к экстремальным факторам окружающей среды.

Эффективность планомерной общефизической нагрузки, которая является обязательным элементом лечения пульмонологических больных в реабилитационном периоде, достаточно хорошо известна (А.С. Белевский, 2007; N.S. Hill, 2006). Ранее разработанные технологии физической реабилитации больных хроническими заболеваниями легких с использованием субмаксимальных дозирован-

ных физических нагрузок на велоэргометре показали, что в процессе реабилитационных мероприятий значительно улучшается состояние дыхательной и сердечно-сосудистых систем (Н.Н. Вавилова, 1999; С.П. Ершов и соавт., 1999).

Принимая во внимание вышеизложенное, мы разработали технологию профилактики холодового бронхоспазма (Н.Н. Вавилова и соавт., 2005) путем повышения толерантности дыхательных путей к вдыханию холодного воздуха у больных хроническими болезнями органов дыхания с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. В основе способа – использование дозированной физической нагрузки на велоэргометре (70% максимальной физической работоспособности) за 30 минут до холодовой экспозиции.

Проект работы включал диагностический этап с верификацией холодовой гиперреактивности дыхательных путей, определение физической работоспособности больных при велоэргометрическом тестировании. Затем всем пациентам за 30 минут до холодовой экспозиции предлагалось выполнить небольшую разминку и тренировку на велоэргометре, состоящую из подготовительного, основного и заключительного периодов. При разминке выполнялись 2-3 обще-развивающих гимнастических упражнения для мышц верхнего плечевого пояса и мышц туловища, в синхронном с дыханием режиме, в умеренном темпе, с количеством повторений 10-20 раз. Велотренировка начиналась с 2-минутного педалирования при мощности нагрузки 0,3 Вт/кг, скорости 60 об/мин. Затем в течение 7-10 минут выполнялась работа постоянной мощности, соответствующая 70% физической работоспособности, при скорости педалирования 60 об/мин, и завершалась свободным 3-минутным педалированием без сопро-

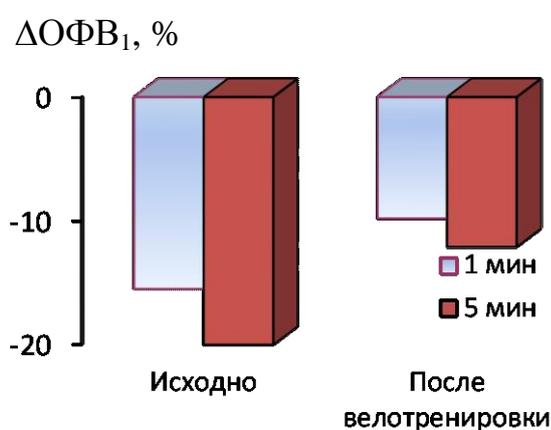


Рис. 38. Реакция бронхов на ингаляцию холодного воздуха исходно и после тренировки на велоэргометре.

тивления (мощность нагрузки 0 Вт) со скоростью 40 об/мин. Общее время работы на велоэргометре за одно занятие не превышало 13-15 минут.

Первоначальному испытанию подверглись 20 больных с установленным синдромом холодовой гиперреактивности дыхательных путей (рис. 38). Исходное максимальное падение ОФВ<sub>1</sub> вне зависимости от наступления реакции составляло  $-25,1 \pm 2,20\%$ .

Мощность нагрузки, выполненная больными перед холодовой бронхопровокацией на второй день исследования, в среднем по группе составила  $191,5 \pm 9,04$  Вт ( $2,55 \pm 0,16$  Вт/кг или  $83,8 \pm 3,75\%$  долж.), прирост ОФВ<sub>1</sub> после активной физической нагрузки достигал  $7,2 \pm 0,74\%$ . После предварительной максимальной физической нагрузки у больных отмечалась существенная положительная динамика в изменении параметров бронхиальной проходимости на ингаляцию холодного воздуха. Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> вне зависимости от наступления реакции составило в среднем  $-15,1 \pm 2,59\%$ , ( $p < 0,05$ ).

Оказалось, что однократная нагрузка на велоэргометре благоприятно влияла на реактивность дыхательных путей к холодному воздуху: у 40% больных она полностью исчезала, у 40% степень реакции уменьшалась и носила отсроченный характер, появляясь к концу 5-й минуты восстановительного периода. Исключение составили 20% пациентов, не имевших существенных изменений.

Поскольку в процессе интенсивной мышечной работы циклического характера в устойчивом состоянии работа аппарата дыхания сопровождается повышением эффективности вентиляции, улучшением кровообращения и оптимизацией терморегуляторных механизмов, то, возможно, индукция рефрактерного периода могла способствовать предотвращению развития бронхоспазма при холодовой экспозиции.

Существуют данные, свидетельствующие, что глубокий вдох сам по себе может обладать бронходилататорным и бронхопротекторным эффектом (Т. Kapsali et al., 2000; В. Simard et al., 2005; С.Г. Irvin, J.H.T. Bates, 2009). Механизмы, лежащие в основе этого феномена, остаются мало изученными и могут быть связаны с нарушением в функциональном состоянии гладких мышц бронхов. Вероятнее всего, изменения в структуре дыхательных путей, наблюдаемые при астме, приводят к ослаблению растяжимости либо снижению сократительной способности гладкомышечных клеток в процессе вдоха (Е. Crimi et al., 2002).

Не исключено, что уменьшение выраженности холодового бронхоспазма после интенсивной физической нагрузки обусловлено положительным влиянием катехоламинов на гладкую мускулатуру бронхов и увеличением активности  $\beta_2$ -адренорецепторов. В условиях быстрой мобилизации резервов дыхания, которая происходит при максимальной физической нагрузке, адреналин имеет первостепенное значение. Помимо прямого, катехоламины оказывают опосредованное действие на бронхиальный тонус, стимулируя синтез глюкокортикои-

дов через гипоталамо-гипофизарный аппарат. С другой стороны, существуют исследования (P.J. Barnes et al., 1981), в которых показано, что выброс адреналина снижен у астматиков по отношению к здоровым лицам, а изокапническая гипервентиляция без физической нагрузки сопровождается схожей бронходилатацией без изменения плазменных уровней катехоламинов. Не исключено, что ослабление вагусного тонуса, происходящее за счет увеличения симпатической активности во время велотренировки, также вносит свой вклад в увеличение длительности рефрактерного периода.

Одним из важных моментов служит высвобождение оксида азота (NO). Установлено, что NO, кроме вазодилатирующего, обладает и слабым бронхолитическим действием. Имеются сведения, что при воздействии холодного воздуха снижается продукция NO, что способствует возникновению бронхоспазма (A. Terminarias et al., 1998). В то же время C.R. Phillips et al. (1996), измеряя NO в выдыхаемом воздухе, показали, что уровень его возрастает с увеличением физической нагрузки и прямо зависит от уровня вентиляции, что является безусловной защитной реакцией при развитии бронхоспазма (A. Terada et al., 2001). Кроме того, при физической нагрузке в выработке эндогенного NO могут участвовать как эпителиальный, так и сосудистый компоненты, последний увеличивается за счет силы стресса и/или экспрессии гена NO-синтазы. В связи с этим интенсивная физическая нагрузка, выполненная перед холодовой провокацией, могла уменьшить величину реакции на холод. Существуют экспериментальные данные, полученные на животных, в которых эндогенный NO угнетал бронхоспастическую реакцию, вызванную холодным воздухом (S. Yoshihara et al., 1998).

Выдвинутые нами предположения носят гипотетический характер и подлежат дальнейшему обсуждению. Однако неоспоримым является тот факт, что у части больных физическая нагрузка субмаксимальной мощности позволяет увеличить толерантность дыхательных путей к холодному воздуху и улучшить социальную адаптацию, не ограничивая профессиональную деятельность и личную жизнь пациентов в зимнее время года.

Приводим клинический опыт использования технологии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Пример 1. Больной З., 24 года, вес 68 кг, рост 168 см. Клинический диагноз: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение. Показатели вентиляционной функции легких: ОФВ<sub>1</sub> – 4,24 л (105% должного); ФЖЕЛ – 5,24 л

(111% должного); ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 80,9% (97,8% должного); ЧСС в покое 72 уд/мин, АД – 125/80 мм рт. ст. С целью верификации холодовой гиперреактивности дыхательных путей больному проведена стандартная бронхопровокационная проба ИГХВ, 3 минуты, -20°C. Через 5 минут после провокации ОФВ<sub>1</sub> уменьшился на 26,7% от исходной величины, развился приступ кашля, затрудненного дыхания, который был купирован введением 2 доз фенотерола. Проба положительная, синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

С целью определить физическую работоспособность больному проведена стандартная ступенчатая проба на велоэргометре с нарастающей мощностью нагрузки. Прогнозируемый уровень максимальной работоспособности, рассчитанный по величине должного максимального потребления кислорода для данного пациента, – 260 Вт. Мощность нагрузки на первой ступени тестирования – 26 Вт (10% максимальной нагрузки). Нагрузка прекращена по достижению ЧСС 170 уд/мин. Реакция дыхательной и сердечно-сосудистой систем на физическую нагрузку удовлетворительная. Максимальная мощность фактически выполненной нагрузки – 234 Вт (3,4 Вт/кг, 90% должного максимального потребления кислорода).

На следующий день перед холодовой бронхопровокацией вышеописанным способом пациент провел разминку и велотренировку. В подготовительном периоде велотренировки нагрузка 20 Вт, в основном – 163 Вт, в заключительном – свободное педалирование. Через 30 минут выполнена стандартная проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Исходный уровень ОФВ<sub>1</sub> составил 4,08 л, после физической нагрузки 4,16 л (прирост ОФВ<sub>1</sub> 2% от исходного значения), через 5 минут после холодовой провокации – 3,76 л (падение ОФВ<sub>1</sub> -7,8% от исходного значения). Проба отрицательная. Использование однократной физической нагрузки позволило избежать развития холодового бронхоспазма. Больному были даны соответствующие рекомендации.

Пример 2. Больная Г., 26 лет, вес 77 кг, рост 165 см. Клинический диагноз: хронический катаральный необструктивный бронхит, стадия нестойкой ремиссии. Показатели функции внешнего дыхания: ОФВ<sub>1</sub> – 3,19 л (100% должного); ФЖЕЛ – 4,28 л (116% должного); ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 74,7%; ЧСС в покое 68 уд/мин, АД – 105/80 мм рт. ст. Больной выполнена проба ИГХВ, максимальное падение ОФВ<sub>1</sub> на 1-й минуте составило 12,2% от исходной величины. Клинические проявления раздражения дыхательных путей после ингаляции холодного воздуха выражались в ощущении першения в горле, незначительного затрудне-

ния дыхания, купировались введением 2 доз фенотерола. Проба положительная, умеренно выраженный синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

С целью определить физическую работоспособность проведена стандартная ступенчатая проба на велоэргометре с нарастающей мощностью нагрузки. Прогнозируемый уровень максимальной работоспособности – 220 Вт. Мощность нагрузки на первой ступени тестирования – 22 Вт. Нагрузка прекращена по достижении ЧСС уд/мин. Реакция дыхательной и сердечно-сосудистой систем на физическую нагрузку удовлетворительная. Максимальная мощность фактически выполненной нагрузки 176 Вт (2,3 Вт/кг, 80% должного максимального потребления кислорода).

На следующий день перед пробой ИГХВ проведены разминка и велотренировка. В подготовительном периоде нагрузка составляла 24 Вт, в основном – 110 Вт, в заключительном – свободное педалирование. Исходная величина ОФВ<sub>1</sub> – 3,2 л, после физической нагрузки – 3,52 л (прирост ОФВ<sub>1</sub> – 10% от исходного значения). Через 30 минут выполнена бронхопровокационная проба с холодным воздухом. Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> зарегистрировано на 5-й минуте после прекращения провокации – 2,92 л (-8,8% от исходного значения). Клинические проявления после ингаляции холодного воздуха ограничивались ощущением незначительного першения в горле. Проба отрицательная.

## **7.2. Коррекция холодовой гиперреактивности дыхательных путей средствами физической реабилитации**

Исходя из предположения, что увеличение толерантности к физической нагрузке у больных с обструктивными заболеваниями легких в ранние реабилитационные сроки позволит уменьшить реакцию дыхательных путей к холодному воздуху, была разработана технология коррекции холодового бронхоспазма (Н.Н. Вавилова и соавт., 2005). В основу восстановления функционального состояния дыхательной системы больных хроническими болезнями органов дыхания легло 2-недельное использование субмаксимальной индивидуально дозированной физической нагрузки в ранние реабилитационные сроки, на стационарном этапе лечения.

Проект исследования включал оценку у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей индивидуальной толерантности к физической нагрузке, с последующим расчетом подготовительного и тренировочного этапов для одного микроцикла. Мощность велоэргометрической нагрузки для те-

стирования определялась стандартно на основе должного максимального потребления кислорода с учетом возраста, пола и веса пациента. Тестирование начиналось с периода свободного педалирования (0 Вт) продолжительностью 2 мин. Мощность нагрузки на первой ступени соответствовала 10% от прогнозируемого уровня физической работоспособности. Нагрузка нарастала ступенчато каждую минуту на ту же величину. Работа пациента на велоэргометре продолжалась до отказа или до появления симптомов, лимитирующих наращивание мощности нагрузки.

Нагрузка для подготовительного периода велотерапии рассчитывалась по формуле:

$$\dot{W} = N \times (T - 4), \quad (1)$$

где  $\dot{W}$  – расчетная мощность предельной нагрузки (Вт) для первых трех дней велотерапии;  $N$  – мощность нагрузки на первой ступени тестирования (10% от прогнозируемого максимального уровня работоспособности);  $T$  – максимальное количество выполненных в процессе тестирования ступеней (исключая 2-минутное свободное педалирование).

Нагрузка для тренировочного периода велотерапии рассчитывалась по формуле:

$$\dot{W}_{\text{макс}} = N \times (T - 3), \quad (2)$$

где  $N$  и  $T$  имеют те же значения, что и в формуле (1).

Цель подготовительного этапа заключалась в адаптации организма к предстоящей тренировке. Каждое занятие включало разминку, вводный, основной и заключительный периоды. Разминка состояла из двух общеразвивающих гимнастических упражнений для мышц верхнего плечевого пояса и мышц туловища, с дыханием в умеренном темпе и количеством повторений 10-20 раз. В вводной части занятия всем предлагалось трехминутное педалирование на велоэргометре с нагрузкой 0,3 Вт/кг и скоростью 60 об/мин. Основной период включал непрерывную работу на велоэргометре с нагрузкой постоянной мощности как для подготовительного, так и тренировочного периодов, рассчитанными в соответствии с формулами (1) и (2). Общая экспозиция тренировочной нагрузки составляла 7-10 минут в зависимости от индивидуальной толерантности. Занятие заканчивалось свободным педалированием (0 Вт) на велоэргометре в течение 3 минут со скоростью 40 об/мин. Общее время велоэргометрической тренировки за одно занятие не превышало 13-16 минут. Подготовительный период включал в себя три процедуры, тренировочный – 7-10. Кратность занятий – 5 раз в неделю. Предлагаемая технология назначалась в дополнение к стандартной медикаментозной терапии больных с хроническими болезнями органов дыхания.

Первоначально проведено исследование у 36 больных с установленным синдромом холодовой гиперреактивности дыхательных путей. В 1-ю (контрольную) группу включены 18 человек, получавшие традиционную этиопатогенетическую терапию, во 2-ю (опытную) – 18 человек, которым, наряду с фармакологическим лечением, назначался индивидуальный 2-недельный курс велоэргометрических тренировок.

По окончании комплексного лечения с использованием разработанной технологии интенсивных физических тренировок на велоэргометре отмечалось существенное улучшение показателей вентиляционной функции легких, а также параметров физической работоспособности больных (рис. 39). Увеличение толерантности к физической нагрузке у лиц 2-й группы свидетельствовало о повышении выносливости организма больных в целом и улучшении эффективности работы аппарата вентиляции.

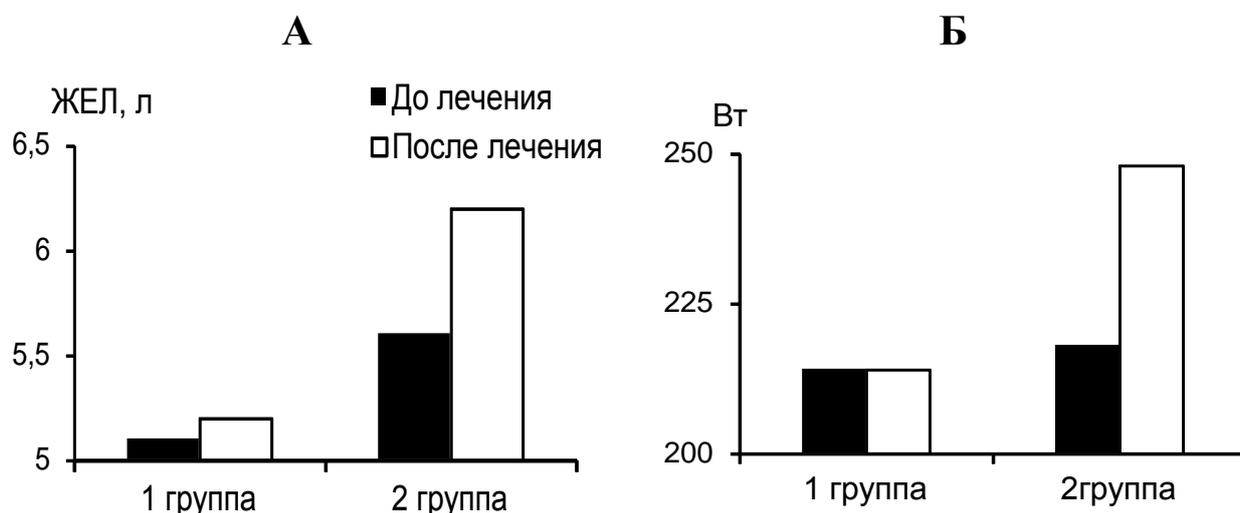


Рис. 39. Динамика жизненной емкости легких (А) и мощности выполненной нагрузки (Б) после проведенного лечения.

В динамике показателей бронхиальной проходимости после холодовой провокации у больных 2-й группы имелась устойчивая тенденция к снижению реакции как на первой, так и на пятой минутах (рис. 40-41).

Существенно, что падение  $ОФВ_1$  и остальных скоростных показателей не превышало доверительного интервала и находилось в рамках нормальных значений. Более значимые различия были получены до и после проведенного лечения при сравнении максимального снижения  $ОФВ_1$  вне зависимости от времени наступления реакции –  $22,9 \pm 2,80$  и  $15,0 \pm 2,39\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, тогда как у больных 1-й группы оно составляло  $-24,1 \pm 5,81$  и  $-23,99 \pm 4,42\%$  ( $p > 0,05$ ).

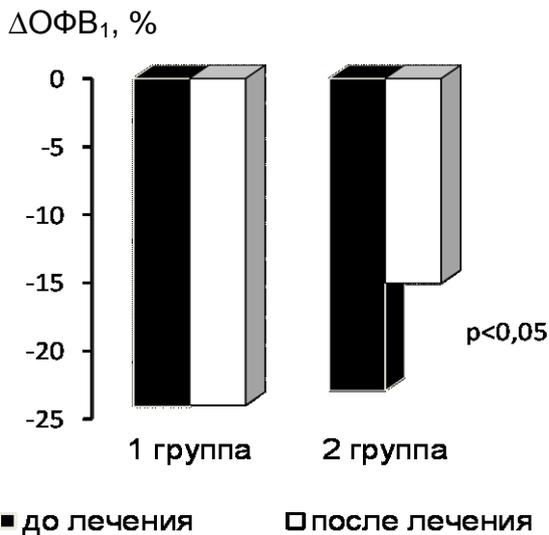


Рис. 40. Изменение ОФВ<sub>1</sub> после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у пациентов, не проходивших и прошедших курс физической реабилитации (% от исходных значений).

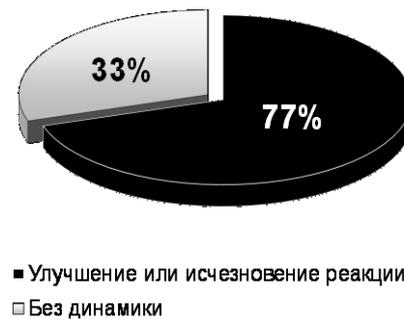


Рис. 41. Изменение реакции на холодный воздух у пациентов, прошедших курс физической реабилитации (% от числа больных в группе).

Использование физической нагрузки в ранние сроки реабилитации больных на стационарном этапе лечения и индивидуальный подбор тренировочных нагрузок показали высокую эффективность проводимых мероприятий, что позволило нам добиться значительных успехов в реабилитации больных с холодовым бронхоспазмом. Воздействие на систему дыхания планомерной физической нагрузки не только способствовало улучшению физической работоспособности (объема и мощности выполняемой работы), но и положительно влияло на состояние дыхательных мышц. Нормализация их функции приводила к эффективной перестройке паттерна дыхания, улучшению вентиляционной функции легких, в частности увеличению жизненной емкости легких, параметров бронхиальной проходимости на всех уровнях респираторного тракта. В результате положительных сдвигов в системе внешнего дыхания происходило улучшение газообмена в легких. Все эти процессы благоприятным образом влияли на тепломассообмен в дыхательных путях.

Поскольку у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей имеется нарушение процессов кондиционирования вдыхаемого воздуха, то позитивную роль может играть и нормализация термоэнергетического гомеостаза легких вследствие интенсивных физических нагрузок, что ранее было показано при лечении больных с астмой физического усилия (Н.Н. Вавилова,

1999; D.A. Beuther, R.J. Martin, 2006). Конечно, существенный вклад в состояние данных больных вносило улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы (Н.-К. Kim et al., 2006).

Следовательно, систематическая дозированная физическая тренировка – универсальное средство адаптации к повышенным физиологическим нагрузкам, которые испытывает больной в неблагоприятных для себя условиях. Она позволяет уже на стационарном этапе лечения улучшить функциональное состояние дыхательной системы, благодаря чему сокращаются сроки последующей реабилитации и существенно улучшается качество жизни больных.

Сущность длительных реабилитационных мероприятий больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей должна заключаться в последовательном применении медикаментозных и немедикаментозных средств, позволяющих своевременно предупредить обострение заболевания, воздействуя на различные звенья патогенеза, а также в усилении мер сезонной профилактики в холодное время года. Наиболее оправданным представляется использование способов профилактики, которые включают устранение холодовой гиперреактивности дыхательных путей с помощью разработанных нами новых медицинских технологий на основе интенсивных физических нагрузок, с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту.

Приводим опыт применения технологии при лечении больных с заболеваниями органов дыхания и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей в нашей клинике.

Пример 1. Больной К., 23 года, вес 80 кг, рост 180 см. Клинический диагноз: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение. Проведена стандартная проба ИГХВ. Максимальное снижение  $ОФВ_1$ , зарегистрировано на 1-й минуте после провокации – 20%. Субъективная реакция на ингаляцию холодного воздуха проявлялась в виде приступообразного кашля и затруднения дыхания. Бронхоспазм купирован введением 2 доз  $\beta$ -адреномиметика (фенотерола). Проба положительная, синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей. С целью определить физическую работоспособность проведена стандартная ступенчатая проба на велоэргометре с нарастающей мощностью нагрузки. Прогнозируемый уровень максимальной работоспособности, установленный по величине должного максимального потребления кислорода, – 260 Вт, мощность нагрузки на первой ступени тестирования (N) – 26 Вт (10% от

максимальной). В процессе нагрузки больным выполнено 9 ступеней (Т), максимальная мощность составила 234 Вт (2,9 Вт/кг). Реакция дыхательной и сердечно-сосудистой систем на физическую нагрузку удовлетворительная. В течение двух недель медикаментозная терапия дополнялась тренировками на велоэргометре по описанному выше способу. Мощность нагрузки ( $\dot{W}$ ) для основной части занятия в подготовительном периоде (формула 1) – 130 Вт, в тренировочном (формула 2) – 156 Вт. После курса реабилитационной велотерапии (10 занятий), в процессе тестирования максимальной физической работоспособности, больным выполнена нагрузка в 10 ступеней, 260 Вт (100% должного максимального потребления кислорода), показатели энергодеятельности (Вт/кг) возросли на 12% от исходного значения. Реакция дыхательной системы на физическую нагрузку удовлетворительная. После повторной бронхопровокации холодным воздухом падение  $ОФВ_1$  составило 7% от исходной величины, на 5-й минуте – 14%, что не превышало установленных границ доверительного интервала. Клинические признаки раздражения дыхательных путей отсутствовали. Проба отрицательная. Применение технологии позволило уменьшить выраженность холодового бронхоспазма.

Пример 2. Больной Б., 52 года, вес – 92 кг, рост – 190 см. Клинический диагноз: хронический катаральный обструктивный бронхит. Стадия умеренного обострения. Больному выполнена стандартная проба ИГХВ. Максимальное падение  $ОФВ_1$ , зарегистрировано на 1-й минуте после провокации – 14%. Клинически реакция на холодный воздух проявлялась в виде кашля и тяжести за грудиной, бронхоспазм купирован приемом 2 доз  $\beta$ -адреномиметика (фенотерола). Проба положительная, синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей. На следующий день проведено велоэргометрическое тестирование с целью определить максимальную физическую работоспособность. Прогнозируемый уровень максимальной работоспособности – 220 Вт, мощность нагрузки на первой ступени тестирования (N) – 22 Вт. В процессе велоэргометрии больным выполнено 8 ступеней (Т), максимальная мощность составила 176 Вт (1,9 Вт/кг). Реакция дыхательной системы на физическую нагрузку неудовлетворительная. В восстановительном периоде зарегистрировано ухудшение бронхиальной проходимости: падение  $ОФВ_1$  на 1-й минуте – 7%, на 10-й минуте – 11% от исходного значения. Проба положительная, синдром постнагрузочного

бронхоспазма. Расчетная мощность нагрузки по формулам (1, 2) для основной части занятия в подготовительном периоде – 88 Вт, в тренировочном – 110 Вт.

После курса велотерапии, включавшего 13 занятий, в процессе тестирования максимальной физической работоспособности больной выполнил 10 ступеней, достигнув мощности 220 Вт и увеличив показатели энергодеятельности (на 26% от исходного уровня). Прирост параметров бронхиальной проходимости в 10-минутном интервале восстановительного периода составил: на 1-й минуте  $ОФВ_1$  – 17% от исходного значения, на 10-й минуте – 8,8%. Проба отрицательная, синдром постнагрузочного бронхоспазма отсутствует. При контрольном исследовании реакции к холодному воздуху, после пробы ИГХВ, максимальное снижение  $ОФВ_1$  зарегистрировано на 5-й минуте – 9% от исходного значения. Проба отрицательная. Применение предложенного лечения позволило устранить гиперреактивность дыхательных путей и избежать развития реакции к холодному воздуху.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомеостаз дыхательной системы является необходимым условием ее нормального функционирования и обеспечивается рядом физиологических механизмов, одним из которых является адекватная регуляция проходимости дыхательных путей. Совершенство этого механизма обуславливает полноценную работу не только органов дыхания, но и других органов и систем, поддерживающих гомеостаз организма в целом. Хорошая устойчивость и адаптация дыхания к всевозможным экзогенным и эндогенным нагрузкам без существенных изменений показателей бронхиальной проходимости – отличительная особенность здоровых людей, тогда как измененная реактивность дыхательных путей – ведущее патофизиологическое нарушение многих обструктивных заболеваний легких, роль которого значимо возрастает. Важность существующей проблемы заключается не только в своевременном выявлении данного признака, но и тех последствиях, которые он оказывает на организм человека и связанных с нарастающим ухудшением легочной функции, нарушением газообмена, появлением осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, вторичными изменениями иммунной системы, неврологической дисфункцией, психологическими расстройствами и социальной дизадаптацией людей. Он приводит к кардинальному изменению качества жизни, формируя психологическую зависимость к бронхолитическим препаратам и страх смерти. Существенную роль играет и тот факт, что гиперреактивность дыхательных путей может носить бессимптомный характер, выявляясь при случайном диагностическом осмотре пациента, или присоединяться на поздних стадиях заболевания.

Многофакторность и гетерогенность бронхоотрнгого ответа – важные особенности существующего патофизиологического механизма. Серьезность этих двух проблем еще не оценена в полной мере, хотя роль их в определении стратегии и тактики проводимой терапии очевидна. Гиперреактивность дыхательных путей является динамическим процессом, изменяющимся с течением времени, проявляющимся либо усиливающимся под воздействием различных стимулов, уменьшающимся или исчезающим после лечения, а также в отсутствие триггера. Признано два механизма гиперреактивности бронхов: первый – относительно постоянный, генетически обусловленный, второй – флюктуирующий, спровоцированный эпизодическим воздействием экзогенных факторов

(окружающей среды, аллергенов, инфекции дыхательных путей) и несущий большую ответственность за активность и тяжесть заболевания.

На фоне существующего разнообразия экзогенных триггеров бронхоконстрикторной реакции особое место занимают природные факторы окружающей среды. Низкая температура и высокая влажность воздуха могут играть решающую роль в возникновении хронического воспаления и являться пусковыми механизмами бронхоспазма реакции. Чрезмерная чувствительность дыхательных путей к холодному воздуху – характерная особенность климата не только России, но и других стран мира, имеющих большую продолжительность холодного периода года. Особая актуальность этого феномена связана с тем, что он способен проявляться у здоровых лиц в периоды длительного воздействия низкой температуры, – например, у спортсменов, связанных с зимними видами спорта и т.д. Так, по данным проведенного нами исследования у 23% здоровых людей выявлена реакция трахеобронхиального дерева к холодному воздуху, превышающая пределы воспроизводимости.

Экспериментальное моделирование экстремальных экологических факторов путем выполнения холодовой бронхопровокационной пробы показало прогностическую ценность данного метода в плане модулирования реакции, подобно встречающейся у человека в естественных условиях жизнедеятельности. Характерная клиническая симптоматика, подтвержденная инструментально, дает нам право аргументированно говорить о синдроме холодовой гиперреактивности дыхательных путей, имеющем высокую распространенность среди больных хроническими болезнями органов дыхания.

Многообразие жалоб, предъявляемых пациентами в холодное время года, и многоуровневые взаимосвязи, обнаруженные в процессе исследования, свидетельствуют, что бронхомоторная реакция может реализоваться различными путями через уникальные сложноподчиненные патофизиологические механизмы, формируя определенные фенотипы больных.

Так, нами определен фенотип больных, у которых в основе возникновения холодовой гиперреактивности дыхательных путей лежат, прежде всего, нарушения в тепло-влажностном гомеостазе легких, более характерном для ХОБЛ. Как правило, хроническое нейтрофильное воспаление сопровождается нарушением бронхиально-легочного кровотока, изменением высоты эпителиального пласта, толщины стенки дыхательных путей, теплопроводности и теплоемкости ее тканей, оказывая существенное влияние на постоянную состав-

ляющую респираторного теплообмена. В совокупности с факторами, характеризующими термодинамику воздуха в дыхательных путях человека – такими как физические характеристики вдыхаемого воздуха, аэродинамика, температура тела (следовательно, температура стенки дыхательных путей) – оно приводит к нарушению кондиционирующей способности легких. Как было установлено, истощение резервных возможностей дыхательной системы в поддержании респираторного теплообмена происходит по мере увеличения степени обструкции дыхательных путей и сопровождается снижением температуры выдыхаемого воздуха пропорционально возрастающей вентиляционной и термической нагрузке. Падение температуры трансформируется в процессе прогрессирования хронического воспалительного процесса от гиперболической зависимости, полученной у здоровых лиц, к линейной – у больных ХОБЛ. Исходно неадекватная скорость восстановления тепла в стенке дыхательных путей в совокупности с изменением активности холодовых рецепторов способна спровоцировать чрезмерную констрикторную реакцию бронхов в ответ на экологический стимул.

Широкая распространенность холодовой гиперреактивности дыхательных путей среди больных хроническим бронхитом и ХОБЛ диктует необходимость учитывать патогенетическую роль тепло-влажностного гомеостаза в формировании бронхолегочной патологии. Обнаруженные нами закономерности позволили разработать эффективные количественные критерии диагностики нарушений респираторного теплообмена, использование которых обеспечит своевременную коррекцию и профилактику функциональных нарушений, позволит оценить резервы кондиционирования и прогнозировать его возможности в экстремальных экологических условиях.

Отсутствие нарушений в кондиционировании вдыхаемого холодного воздуха у больных бронхиальной астмой предполагает другой путь реализации бронхоконстрикторной реакции на воздействие стимула, связанный с формированием IgE-опосредованного механизма обструкции. Нами установлено изменение цитокинового паттерна в Th1-2-профилях, ответственных за иммунологический вариант развития синдрома, и, следовательно, выделение в популяции больных фенотипа, связанного с доминированием этого механизма. В этом аспекте важнейшими звеньями патогенеза следует предположить формирование особого иммуно-метаболического профиля, характеризующегося оксидативным стрессом, дисбалансом цитокинов как основных тканевых регуляторов хронического воспалительного процесса, в частности IL-4, IL-5, IL-13, а также IgE-зависимыми реакциями гладкомышечных клеток дыхательных путей.

Вместе с тем предполагаемые механизмы требуют дальнейшего подробного изучения. С клинической точки зрения наиболее актуальным должно быть выявление основных биохимических и иммунологических маркеров индукции бронхиальной гиперреактивности, наряду с оценкой вклада иммунологических и неиммунологических механизмов в ее формирование, которые позволят целенаправленно осуществлять коррекцию выявленных нарушений.

Одним из важных моментов в исследовании холодовой реактивности дыхательных путей служит отсутствие целостного представления о роли нервно-регуляторных механизмов как главного звена всех приспособительных реакций. Сведения об участии центральных механизмов в управлении тонусом бронхиальных мышц отличаются фрагментарностью. Регуляцию последнего сводят к автономным вегетативным контурам и местным гуморальным влияниям, в то время как поиск нейрофизиологических основ центральной модуляции холодовой реактивности бронхов позволит определить приоритеты и вклад каждого из них. Кроме того, оценка функционального состояния мозга («мозгового гомеостаза») и отклонений от него откроет принципиально иные возможности в плане профилактики и психологической коррекции данного синдрома. Наряду с этим, следует уделить особое внимание роли церебральной гемодинамики и ее вклада в возникновение нарушений биоэлектрической активности головного мозга при измененной реактивности дыхательных путей, важного посредника сосудистых осложнений.

Гиперреактивность дыхательных путей на ранних стадиях развития хронических болезней органов дыхания – одна из причин флюктуирующей бронхиальной обструкции, которая приводит к ухудшению регионарного распределения вентиляции, формированию значимых гемодинамических нарушений как в малом, так и в большом круге кровообращения. Именно поэтому гиперреактивность дыхательных путей следует рассматривать в качестве ключевого прогностического признака системных сосудистых нарушений.

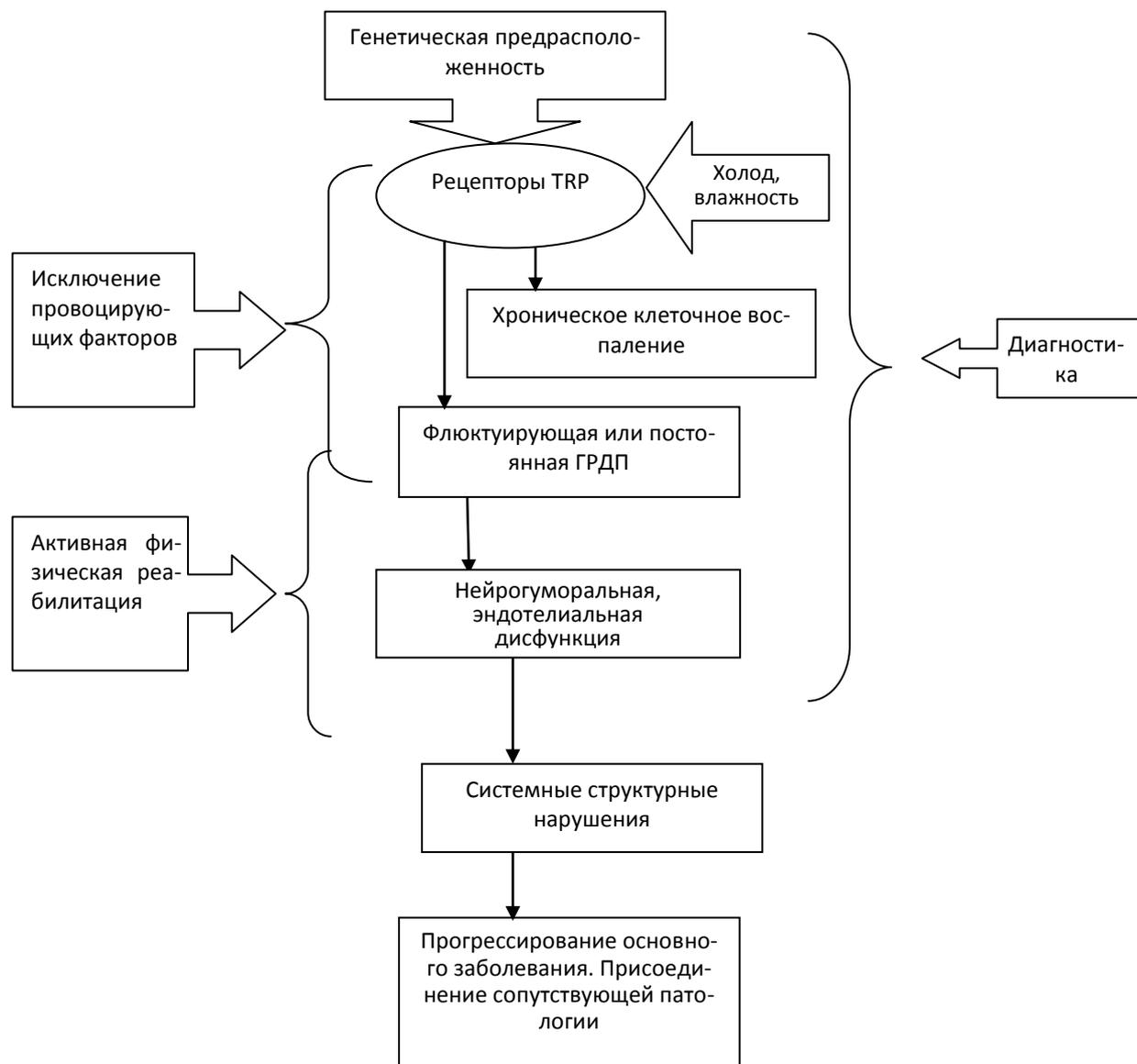
Изучение динамики реактивности дыхательных путей при длительном течении заболевания показало ее вклад в формирование бронхообструктивного синдрома, темпы его прогрессирования, появление кардиореспираторных осложнений, формирование особого фенотипа больных с прогрессирующей обструкцией и высокой лабильностью бронхов.

Реактивность как способность к адекватному ответу на вызовы окружающей среды определяется эндогенными факторами. К ним в первую очередь следует отнести генетически детерминированные морфофункциональные свой-

ства системы, которые могут быть эпигенетически модифицированы, формируясь под влиянием условий внутриутробного развития, созревания в постнатальном онтогенезе, перенесенных болезней. До настоящего времени практически не определены гены-кандидаты измененной реактивности дыхательных путей, не установлена взаимосвязь их полиморфизма с особенностями возникновения и клиническими проявлениями хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. Имеются данные о возможной ассоциации полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ -адренорецепторы, с «астматическим» фенотипом (M. Ulbrecht et al., 2000). Продемонстрирована возможная роль гена терморепрецептора TRPM8 в изменении холодовой чувствительности человека посредством ассоциативного анализа его полиморфизмов с физиологическими показателями температурной чувствительности. Следует признать, что на сегодняшний день это направление наиболее перспективно в поиске молекулярно-биологических механизмов формирования хронической бронхолегочной патологии, ассоциированной с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

В связи с вышеизложенным целенаправленный поиск генотипических и фенотипических детерминант измененной реактивности дыхательных путей позволил бы с большей обоснованностью применять фармакотерапию и немедикаментозную коррекцию данного синдрома при хронических болезнях органов дыхания и осуществлять раннюю профилактику кардиореспираторных осложнений. В настоящее время поступают разноречивые сведения о возможности использования препаратов различных фармакологических групп для коррекции измененной реактивности дыхательных путей. Нами впервые получены данные о принципиальной возможности немедикаментозной коррекции бронхиальной гиперреактивности и профилактики холодового бронхоспазма – за счет применения циклических физических нагрузок повышенной интенсивности (рис. 42).

В заключение следует подчеркнуть, что использование методологии системного анализа с оценкой взаимосвязей в сложной иерархической системе эндогенных и экзогенных факторов, определяющих характер реакции дыхательной системы на экологические экзогенные стимулы, позволит не только выделить ключевые механизмы формирования холодовой реактивности дыхательных путей, но и разработать клинически востребованные способы раннего ее выявления, в том числе и бессимптомных вариантов течения, а также прогнозировать системные осложнения.



*Рис. 42.* Гипотеза взаимодействия генетической предрасположенности и экологических стимулов в формировании воспаления и гиперреактивности дыхательных путей у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Патология человека на Севере / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
- Агарков С.Ф. Недостаточность кондиционирующей функции дыхательного аппарата при некоторых заболеваниях системы дыхания и кровообращения // Тер. архив. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 48-51.
- Агарков Ф.Т., Агарков С.Ф. Методические основы дифференциальной оценки кондиционирующей функции дыхательного аппарата в клинической практике // Тер. архив. – 1985. – Т. 57, № 3. – С. 73-77.
- Арутюнов Г.П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 672 с.
- Нейрореспираторный синдром у больных бронхиальной астмой/ П.Н.Барламов [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 64-68.
- Белевский А.С. Реабилитация больных с патологией легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 4. – С. 14-17.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М.: Универсум, 1993. – 399 с.
- Беляков Н.А., Лойт А.А., Сериков В.Б. Динамическое исследование теплообмена в легких // Физиологический журнал СССР. – 1988. – Т. 74, № 1. – С. 90-96.
- О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / М.А. Бородина [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 120-124.
- Буков В.А., Фельбербаум Р.А. Рефлекторные влияния с верхних дыхательных путей. – М.: Медицина, 1980. – 272 с.
- Вавилова Н.Н. Диагностика и лечение астмы физического усилия // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 4. – С. 25-29.
- Вавилова Н.Н. Технология физической реабилитации больных хроническими заболеваниями легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 3. – С. 35-40.
- Ассоциация полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой / Н.В. Васьковский, В.Ю. Серебров, М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – № 2. – С. 45-48.
- Диастолическая дисфункция левого и правого желудочка у больных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции/ В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 107-109.
- Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 752 с.
- Гавалов С.М. Гиперреактивность бронхов как один из ведущих патофизиологических механизмов в возникновении «рецидивов» бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших пневмонию или ОРВИ // <http://medi.ru/> (ноябрь, 1999).
- Глебовский В.Д., Баев А.В. Раздражение тригеминальных рецепторов слизистой оболочки полости носа дыхательными потоками воздуха // Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. – 1984. – Т. 70, № 11. – С. 1534-1541.

Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатъева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких // Пульмонология. – 1991. – № 4. – С. 30-34.

Горбенко П.П., Адамова И.В., Сеницына Т.М. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипо- и гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии // Тер. архив. – 1996. – № 8. – С. 24-28.

Гришин О.В., Устюжанинова Н.В. Дыхание на Севере. – Новосибирск: Art-Avenue, 2006. – 255 с.

Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 53-60.

Евсюкова Е.В. Нейроэндокринная система легких человека // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 4. – С. 121-130.

Ершов С.П., Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Тренировка дыхательных мышц с помощью субмаксимальных нагрузок на велоэргометре // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 3. – С. 41-45.

Емельянов А.В. Роль формотерола в лечении бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 116-122.

Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А. Взаимосвязь показателей систолического артериального давления в системе легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции у жителей Крайнего Севера // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 73-77.

Атопия и гиперреактивность бронхов при бронхообструктивном синдроме у больных муковисцидозом / Л.А. Желенина [и др.] // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 10-14.

Зефилов А.Л. Медиаторы, эволюция представлений // Вестник Российской академии мед. наук. – 2005. – № 1. – С. 49-52.

Взаимосвязь возраста, бронхиальной обструкции и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / Р.Х.Зулкарнеев [и др.] // Казанский мед. журн. – 2006. – Т. 87, № 1. – С. 8-12.

Казначеев В.А., Гервазиев Ю.В., Гервазиева В.Б. Частота встречаемости полиморфизма (С-33Т) в промоторе гена интерлейкина-4 у больных атопической бронхиальной астмой в российской популяции // Астма. – 2005. – Т. 6, № 1-2. – С. 18-22.

Морфологические особенности и механизмы регуляции тонуса стенки легочных артерий / Л.В.Капилевич [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 51-57.

Эпителиально-гладкомышечное взаимодействие в регуляции тонуса воздухоносных путей крыс / Л.В.Капилевич [и др.] // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1995. Т. 81, № 7. – С. 99-105.

Козырева Т.В., Симонова Т.Г. Модулирующее влияние периферических терморепцепторов на дыхание человека // Вестник Российской академии мед. наук. – 1998. – № 10. – С. 14-18.

Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Нарышкина С.В. Клинико-функциональная морфология эндокринных желез и бронхов у больных бронхиальной астмой при различных патогенетических методах лечения. – Благовещенск: Полисфера, 1997. – 240 с.

Механизмы адаптации организма к холоду / М.Т. Луценко [и др.]. – Благовещенск, 1978. – 149 с.

Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. – Новосибирск: Наука, 1981. – 172 с.

Исследование содержания метаболитов оксида азота,  $\alpha$ -1 кислого гликопротеина и его гликоформ в конденсатах выдыхаемого воздуха больных бронхиальной астмой / В.А. Невзорова [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 46-51.

Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 4. – С. 160-163.

Перельман Ю.М., Лысак В.А. Исследования термоэнергетического гомеостаза легких // Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды: Тез. докл. Всесоюзн. конф. – Новосибирск, 1990. – С. 62-63.

Перельман Ю.М. Закономерности теплообмена в дыхательных путях у здоровых людей и больных хроническим бронхитом // I Всесоюзн. конгресс по болезням органов дыхания. – Киев, 1990. – С. 597.

Perelman J.M., Prilipko N.S. Influence of meteorological factors on seasonal changes of nonspecific airway reactivity // Schweiz.med.Wschr. – 1991. – V. 121, № 18. – Suppl. 40/1. – S. 29 (W1088).

Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Респираторный теплообмен у больных хроническим бронхитом // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 40-45.

Пирогов А.Б., Целуйко С.С. Нейрогормональное обеспечение адаптации человека на Севере // Действие холода на систему дыхания: Тез. Всесоюзн. симпозиума. 24-26 июня 1991 г. – Благовещенск, 1991. – С. 47-48.

Плужников М.С., Накатис Я.А., Рязанцев С.В. Влияние верхних дыхательных путей на бронхиальную проходимость // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Г.Б.Федосеев [и др.]. – Л.: Наука, 1984. – С. 72-92.

Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.

Попова О.Н., Гудков А.Б., Лабутин Н.Ю. Особенности вентиляции легких и газообмена у молодых женщин при дыхании холодным воздухом // Экология человека. – 2005. – № 12. – С. 43-45.

Прилипко Н.С., Перельман Ю.М. Влияние сезонных изменений метеофакторов на функцию внешнего дыхания у больных хроническим бронхитом // Бюл. СО АМН СССР. – 1991. – № 3. – С. 52-57.

Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей у здоровых людей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 5. – С. 11-18.

Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Благовещенск, 2006. – 42 с.

Приходько А.Г., Ястребова В.А., Нахамчен Л.Г. Особенности нейровегетативной регуляции бронхиального тонуса у больных хроническим бронхитом и бронхиальной

астмой // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; II конгресс Евроазиатского респираторного общества. Санкт-Петербург, 14-17 ноября 2006: – Сб. трудов. – СПб., 2006. – С. 53 (реф. 194).

Прокопишина А.В. Холинергические и холодовые реакции бронхов у больных неинфекционно-аллергической бронхиальной астмой // Здоровоохранение (Кишинев). – 1986. – № 1. – С. 31-34.

Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 98-105.

Русанов В.И. Оценка метеорологических условий, определяющих дыхание человека // Бюл. СО АМН СССР. – 1989. – № 1. – С. 57-60.

Сагалович Б.М. Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей. – М.: Медицина, 1967. – 328 с.

Сафонов В.А., Тарасова Н.Н. Нервная регуляция дыхания // Физиология человека. – 2006. – Т. 32., № 4. – С. 64-76.

Результаты динамического наблюдения за гиперреактивностью бронхов у лиц групп риска и больных бронхиальной астмой, некоторые способы ее коррекции / Т.М.Синицина [и др.] // Тер. архив. – 1991. – № 8. – С. 21-25.

Смирнова Т.В., Перельман Ю.М. Особенности реакции сосудов малого круга кровообращения и внутрисердечной гемодинамики на  $\beta$ -адренергический и механический стимулы у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2010. – Вып. 36. – С. 20-24.

Способ профилактики холодового бронхоспазма/ Н.Н.Вавилова, Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько// Пат. РФ № 2255785 А63 В23/18; заявка № 2003126808 от 26.11.03; опубл. 10.07.05, бюл. № 19.

Способ лечения холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническими обструктивными болезнями легких/ Н.Н. Вавилова, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько // Пат. РФ № 2255786 А63 В23/18; заявка № 2003129082 от 19.11.03; опубл. 10.07.05, бюл. № 19.

Ткаченко Е.Я., Диверт В.Э. Влияние адаптации к холоду и физической тренировки на дыхание при работе // Действие холода на систему дыхания. Тез. Всесоюзн. симпозиума. 24-26 июня 1991 г. – Благовещенск, 1991. – С. 70-71.

Выявление измененной чувствительности и реактивности бронхов на этапе стационарного обследования лиц с угрозой развития бронхиальной астмы / В.И.Трофимов [и др.] // Современные методы лечения и профилактики бронхиальной астмы. – Л., 1985. – С. 44-46.

Трофимов В.И. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – 52 с.

Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 336 с.

Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Г.Б. Федосеев [и др.]. Л.: – Наука, 1984. – 280 с.

Показатели оксидативного стресса при холодной гиперреактивности дыхательных путей / Н.М. Федосеева [и др.] // Нац. конгресс по болезням органов дыхания, 18-й: Сб. трудов. – Уральский мед. журнал: приложение. – 2008. – С. 54.

Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 82-84.

Защитная реакция системы внешнего дыхания на длительное действие экологических факторов / Г.С.Шишкин [и др.] // Вестник РАМН. – 1998. – № 9. – С. 45-48.

TRPM8 protein localization in trigeminal ganglion and taste papillae / J.Abe [et al.] // Brain. Res. Mol. Brain Res. – 2005. – Vol. 136, № 1-2. – P. 91-98.

Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2-dependent gating of TRPM8 by lysophospholipids / F.V. Abeele [et al.] // J. Biolog. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 40174-40182.

Pulmonary arterial hypertension masquerading as severe refractory asthma / L. Achouh [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 513-516.

CD8+ T-lymphocytes in viral hyperreactivity and M2-muscarinic receptor dysfunction / D.J. Adamko [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 550-556.

Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors / D. Adriaensen [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 101. – P. 960-970.

Basis of rise in intracellular sodium in airway hyperresponsiveness and asthma / A. Agrawal [et al.] // Lung. – 2005. – Vol. 183, № 6. – P. 375-387.

Relative roles of local and reflex components in cutaneous vasoconstriction during skin cooling in humans / G.E. Alvarez [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 2083-2088.

American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 309-329.

Do biophysical properties of the airway smooth muscle in culture predict airway hyperresponsiveness? / S.S. An [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2006. – Vol. 35. – P. 55-64.

Anderson K.E. Adrenoreceptors in the control of human nasal mucosal blood flow // Ann. Otol. Rhinol. – 1984. – Vol. 93. – P. 179-182.

Anderson G.P. COPD, asthma and C-reactive protein // Eur. Respir. J. 2006. – Vol. 27. – P. 874-876.

Andersson D.A., Chase H.W.N., Bevan S. TRPM8 activation by menthol, icilin, and cold is differentially modulated by intracellular pH // J. Neuroscience. – 2004. – Vol. 24, № 23. – P. 5364-5369.

Andersson D.A., Nash M., Bevan S. Modulation of the cold-activated channel TRPM8 by lysophospholipids and polyunsaturated fatty acids // J. Neuroscience. – 2007. – Vol. 27, № 12. – P. 3347-3355.

Arnup M.E., Mendella L.A., Anthonisen N.R. Effects of cold air hyperpnea in patients with chronic obstructive lung disease // Am. Rev. Respir. Dis. – 1983. – Vol. 128, № 2. – P. 236-239.

Arunthari V., Burger C.D., Lee A.S. Correlation of pulmonary function variables with hemodynamic measurements in patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Respir. J.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 35-43.

Backer V., Bach-Mortensen N., Dirksen A. Prevalence and predictors of bronchial hyperresponsiveness in children aged 7-16 years // *Allergy.* – 1989. – Vol. 44. – P. 214-219.

Bai T.R., Knight D.A. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences // *Clin. Sci. (Lond).* – 2005. – Vol. 108. – P. 463-477.

Nonallergic bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis / J.Bahous [et al] // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984. – Vol. 129. – P. 216-220.

Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 892-905.

Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways // *Respir. Physiol.* – 2001. – Vol. 125, № 1-2. – P. 145-154.

Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 515-548.

Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma/ P.J.Barnes [et al.] // *Thorax.* – 1981. – Vol. 36. – P. 435-440.

Noninflammatory mechanisms of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: an overview / M.Baroffio [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 163-174.

The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold / D.M.Bautista [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 448. – P. 204-208.

Bessac B.F. Jordt S.-E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control // *Physiology.* – 2008. – Vol. 23. – P. 360-370.

Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 44-50.

Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – № 2. – P. 297-304.

Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans / L.A.Bennett [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 552. – P. 223-232.

Bergersen T.K., Hisdal J., Walloe L. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation// *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 3. – P. 731-737.

Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels / D.E.Berkowitz [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2000-2006.

Betik A.C., Luckham V.B., Hughson R.L. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 442-448.

Beuther D.A., Martin R.J. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1188-1193.

Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD / A.Bhowmik [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1009-1015.

Prostate cell differentiation status determines transient receptor potential melastatin member 8 channel subcellular localization and function / G.Bidaux [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1647-1657.

Billington C.K., Penn R.B. M3 muscarinic acetylcholine receptor regulation in the airway // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 269-272.

Tumour necrosis factor gene polymorphisms and childhood wheezing / H.Bilolikar [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 637-646.

Measurement and impact of remodeling in the lung. Airway neovascularization in asthma / R.J.Bischof [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 673-677.

Bligh J., Chauca D. Effects of hypoxia, cold exposure and fever on pulmonary artery pressure, and their significance for Arctic residents // In: *Circumpolar Health 81: Proc. 5 Int. Symp.*, Copenhagen: stougaard Jenssen. – 1981. – P. 606-608.

Boezen H.M. Genome-wide association studies. What do they teach us about asthma and chronic obstructive pulmonary disease? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 701-703.

Nitric oxide-induced decrease in calcium sensitivity of resistance arteries is attributable to activation of the myosin light chain phosphatase and antagonized by the RhoA/Rho kinase pathway / S.Bolz [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 3081-3087.

Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma / S.Bonini [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, № 20. – P. 10955-10960.

Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion // *Wenner\_Gren Center International Symposium Scrics.* – 1976. – Vol. 28. – P. 39-47.

Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non-asthmatic subjects with pollen-induced rhinitis / L.P.Boulet [et al.] // *Ann. Allergy.* – 1989. – Vol. 63. – P. 114-119.

Bougault V., Turmel J., Boulet L.P. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance // *Chest.* – 2010. – Vol. 138 (2 Suppl). – S. 31-37.

Boulet L.P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 371-378.

Airway hyperresponsiveness and risk of chest symptoms in an occupational model / K. Boutet [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 260-264.

Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD / C.Brindicci, K.Ito, O.Resta [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 52-59.

Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1 / J. Brøgger [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 682-688.

Rhinovirus-induced interferon- $\gamma$  and airway responsiveness in asthma / G.D.Brooks [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1091-1094.

Brown R.H., Georgakopoulos J., Mitzner W. Individual canine airways responsiveness to aerosol histamine and methacholine in vivo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 2. – P. 491-497.

The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma / R.H. Brown [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 30-39.

Bruce E.N., Cherniack N.S. Central chemoreceptors // *J. Appl. Physiol.* – 1987. – Vol. 62. – P. 389-402.

Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study / M.H. Brutsche [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 671-677.

Effect of cold water immersion on postexercise parasympathetic reactivation/ M.Buchheit [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – H421-427.

Budzyn K., Marley P.D., Sobey C.G. Opposing roles of endothelial and smooth muscle phosphatidylinositol 3-kinase in vasoconstriction: effects of Rho kinase and hypertension // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 313. – P. 1248-1253.

Bull G.M. Meteorological correlates with myocardial and cerebral infarction and respiratory disease // *Br. J. Prev. Soc. Med.* – 1973. – Vol. 27. – P. 108-113.

Burnstock G. Purinergic cotransmission // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 20-24.

Canning B.J. Reflex regulation of airway smooth muscle tone // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 971-985.

Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort / C. Carlsten [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 324-330.

Carvalho P., Johnson S.R., Charan N.B. Non-cAMP-mediated bronchial arterial vasodilation in response to inhaled  $\beta$ -agonists // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 84. – P. 215-221.

The amplifier role of platelet activating factor (PAF), other chemical mediators and antigen in the induction of airway hyperreactivity to cold / N.Chand [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 123, № 2. – P. 315-317.

Chao J., Wood J.G., Gonzalez N.C. Alveolar hypoxia, alveolar macrophages, and systemic inflammation // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 54.

Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109. – P. 1221-1228.

Chen G.-F., Sun Z. Effects of chronic cold exposure on the endothelin system // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1719-1726.

Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma/ A.Chetta [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 910-917.

Chinn S., Jarvis D., Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 1028-1033.

An increase in bronchial responsiveness is associated with continuing or restarting smoking / S.Chinn [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 956-961.

Silent  $\alpha_2$ C-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries / M.A.Chotani [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H1075-1083.

Regulation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in human vascular smooth muscle cells / M.A. Chotani [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H59-H67.

The ability of neuropeptide Y to mediate responses in the murine cutaneous microvasculature: an analysis of the contribution of Y1 and Y2 receptors/ D.Q.Chu [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 140. – P. 422-430.

Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis / G.Ciprandi [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98, № 9. – P. 826-831.

Clapham D.E., Runnels L.W., Strubing C. The TRP ion channel family // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 2. – P. 387-396.

Methacholine challenge. Test-shortening procedures / D.W.Cockcroft [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1857-1860.

Cole P. Recordings of respiratory air temperature // *J. Laringol. Otol.* – 1954. – Vol. 68, № 5. – P. 295-307.

Connolly M.J., Aaronson P.I. Key role of the RhoA/Rho kinase system in pulmonary hypertension // *Pulmonary Pharmacology Therapeutics.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1-14.

Cookson W. Genetics, atopy and asthma // *Allergol. Intern.* – 1996. – Vol. 45, № 1. – P. 3-11.

Cookson W.O., Moffatt M.F. Genetics of complex airway disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 149-153.

Exercise-induced bronchodilation in natural and induced asthma: effects on ventilatory response and performance / E.Crimi, R.Pellegrino, A.Smeraldi [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 2353-2360.

Vasoconstriction resulting from dynamic membrane trafficking of TRPM4 in vascular smooth muscle cells / R.Crnich [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 682-694.

Regulation of airway hyperresponsiveness by calcitonin gene-related peptide in allergen sensitized and challenged mice / A.Dakhama [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1137-1144.

Darko P. Temperature measurements in the maxillary sinus of rabbits // *Rhinology.* – 1991. – Vol. 29, № 3. – P. 185-192.

Datta A., Tipton M. Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 2057-2064.

Modeling the acute- and late-phase responses to peripheral airway cooling and desiccation / M.S.Davis [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93. – P. 195-200.

Cold weather exercise and airway cytokine expression / M.S.Davis [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 2132-2136.

Changes in mucociliary clearance during and after isocapnic hyperventilation in asthmatic and healthy subjects / E.Daviskas [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, № 5. – P. 742-751.

De Caestecker M. Serotonin signaling in pulmonary hypertension // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1229-1231.

Cold adaptation and the seasonal distribution of acute myocardial infarction / F.De Lorenzo [et al.] // *Q. J. Med.* – 1999. – Vol. 92. – P. 747-751.

Rho kinase and Ca<sup>2+</sup> entry mediate increased pulmonary and systemic vascular resistance in L-NAME-treated rats / J.S.Dhaliwal [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – L1306-1313.

Diesel L.A., Tucker A., Robertshaw D. Cold-induced changes in breathing pattern as a strategy to reduce respiratory heat loss // *J. Appl. Physiol.* – 1990. – V. 69, № 6. – P. 1946.

Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma / A.Dijkstra [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 604-611.

Dinh Q.T., Klapp B.F., Fischer A. Airway sensory nerve and tachykinins in asthma and COPD // *Pneumologie.* – 2006. – Vol. 60, № 2. – P. 80-85.

Eosinophil-mediated cholinergic nerve remodeling / N.Durcan [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 34. – P. 775-786.

Earley S. Central role of Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation of vascular tone in vivo // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 10-11.

Acute effects of cold exposure on central aortic wave reflection / D.G. Edwards [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1210-1214.

Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / P. Eickhoff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 78, № 12. – P. 1211-1218.

Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates / R.M. Effros [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 663-669.

Characterization of the endothelin receptor subtypes mediating relaxant NO release from guinea pig trachea / C.Emanuelli [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 125. – P. 963-968.

Ernst P., Ghezzi H., Becklake M.R. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in late childhood and early adolescence // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 635-639.

Ethier M.F., Madison J.M. IL-4 inhibits calcium transients in bovine trachealis cells by a ryanodine receptor dependent mechanism // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 154-156.

Substance P-induced airway hyperreactivity is mediated by neuronal M2 receptor dysfunction / C.M.Evans [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. L477-L486.

Fabbri L.M., Mapp K.E., Hendrick D.J. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and hyperventilation with cold air in asthma // *Ann. Allergy.* – 1984. – Vol. 53, № 2. – P. 172-177.

Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease / L.M.Fabbri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 418-424.

$\alpha$ 1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension / J.E.Faber [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007.– Vol. 292. – P. H2316-2323.

Farley R., Albazzaz M.K., Patel K.R. Quantifying the local heat fluxes in the human airway during ambient and cold respiration // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135, № 4. – Pt. 2. A85.

Osmotic regulation of airway reactivity by epithelium / J.S.Fedan [et al.] // *J. Pharmacol. Experimental. Therapeutics.* – 1999. – Vol. 289, № 2. – P. 901-910.

Flouris A.D., Cheung S.S. Influence of thermal balance on cold-induced vasodilation // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106. – P. 1264-1271.

Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma / G.Folkerts [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 6. – P. 1708-1720.

Bronchial reactivity of healthy subjects: 18-20 h postexposure to ozone / W.M.Foster [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 89. – P. 1804-1810.

Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans / S.M. Frank [et al.] // *Am. J. Physiol.: Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, № 2. – P. R557-562.

Age-related thermoregulatory differences during core cooling in humans / S.M. Frank [et al.] // *Am. J. Physiol.: Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. R349-354.

Fredberg J.J. Bronchospasm and its biophysical basis in airway smooth muscle // *Respir. Res.* – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 2.

Fryer A.D., Jacoby D.B. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig // *Br. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 102. – P. 267-271.

Fu X.W., Lindstrom J., Spindel E.R. Nicotine activates and up-regulates nicotinic acetylcholine receptors in bronchial epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 41. – P. 93-99.

Gena R.S., Jabata H.H., Brodeur S.R. Регуляция механизма рекомбинации переключения на синтез иммуноглобулина E // *Аллергология и иммунология.* – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 23-37.

Gerritsen J. Airway responsiveness in teenagers is becoming sexier // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 321-322.

Giembycz M.A., Newton R. Beyond the dogma: novel  $\beta_2$ -adrenoceptor signalling in the airways // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1286-1306.

Smooth muscle myosin isoform expression and LC20 phosphorylation in innate rat airway hyperresponsiveness / F.R. Gil [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – L932-940.

Gilbert J.A., Fouke J.M., McFadden E.R. Heat and water flux in the intrathoracic airways and exercise-induced asthma // *J. Appl. Physiol.* – 1987. – Vol. 63, № 4. – P. 1681-1691.

Gilbert J.A., Fouke J.M., McFadden E.R. Intra-airway thermodynamics during exercise and hyperventilation in asthmatics // *J. Appl. Physiol.* – 1988. – Vol. 64. – P. 2167-2174.

Transforming growth factor- $\beta$  induces airway smooth muscle hypertrophy/ A.M. Goldsmith [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biology.* – 2006. – Vol. 34. – P. 247-254.

Gonzales R.J., Walker B.R., Kanagy N.L.  $17\beta$ -estradiol increases nitric oxide-dependent dilation in rat pulmonary arteries and thoracic aorta // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – L555-564.

Rho-kinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma / R. Gosens [et al.] // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6. – P. 339-348.

Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD / R. Gosens [et al.] // *Respir. Res.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 73.

Groneberg D.A., Chung K.F. Models of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 18.

Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma / G. Grunig [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 2261-2263.

Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – Vol. 53. – P. 319-356.

The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma / S. Guerra [et al.] // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1473-1482.

Guerra S., Martinez F.D. Epidemiology of the origins of airflow limitation in asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 707-711.

Reduced hyperpnea-induced bronchospasm following repeated cold air challenge / F.Haas [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1986. – Vol. 61, № 1. – P. 210-214.

Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 218-224.

Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 679-686.

Hanna L.M., Scherer P.W. Measurement of local mass transport coefficients in a cast model of the human upper respiratory tract // *J. Biomech. Eng.* – 1986. – Vol. 108. – P. 12-18.

Hanna L.M., Scherer P.W. A theoretical model of localized heat and water vapor transport in the human respiratory tract // *J. Biomech. Eng.* – 1986. – Vol. 108. – P. 19-27.

Hanna L.M., Scherer P.W. Regional control of local airway heat and water vapor losses// *J. Appl. Physiol.* – 1986. – Vol. 61, № 2. – P. 624-632.

Hansen E.F., Vestbo J. Bronchodilator reversibility in COPD: the roguish but harmless little brother of airway hyperresponsiveness? // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 6-7.

Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD / N.N. Hansel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 103-110.

Cold-related respiratory symptoms in the general population / T. Harju [et al.] // *The Clin. Respir. J.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 176-185.

Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells / S. Hashimoto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 3. – P. 1075-1080.

Hashimoto M., Tanaka H., Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 965-972.

Plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in men during a 2-hour stay in a cold room / J. Hassi [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 1991. – Vol. 142. – P. 481-485.

Catecholaminergic microcircuitry controlling the output of airway-related vagal preganglionic neurons / M.A. Haxhiu [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 1999-2009.

Polymorphisms of IL4, IL13 and ADRB2 genes in COPD / A.E. Hegab [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 6. – P. 1832-1839.

Alkaline pH shifts  $Ca^{2+}$  sparks to  $Ca^{2+}$  waves in smooth muscle cells of pressurized cerebral arteries / T.J. Heppner [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – H2169-2176.

Clonidine induces nitric oxide- and prostaglandin-mediated vasodilation in healthy human skin/ D. Hermann [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 2266-2270.

Selected Contribution: How does airway inflammation modulate asthmatic airway constriction? An antigen challenge study / A.C. Henderson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 873-882.

Hill N.S. Pulmonary rehabilitation // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol.3. – P. 66-74.

Hiramatsu K., Yamada T., Katakura M. Acute effects of cold on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines and adrenal steroids in men // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1984. – Vol. 11. – P. 171-179.

The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling / G.J. Hodges [et al.] // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 574. – P. 849-857.

Relationship between bronchial response to respiratory heat exchange and nonspecific airway reactivity in asthmatic patients / W.C. Hodgson [et al.] // *Chest.* – 1984. – Vol. 85, № 4. – P. 465-470.

Hogg J.C. Role of latent viral infections in COPD and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – S71-75.

Temperature conditioning of nasal air: effects of vasoactive agents and involvement of nitric oxide / W.E. Holden [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87, № 4. – P. 1260-1265.

ADAM 33: just another asthma gene or a breakthrough in understanding the origins of bronchial hyperresponsiveness? / S.T.Holgate [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 466-469.

Acute and chronic airway responses to viral infection. Implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ M.J.Holtzman [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 132-140.

The effect of age on methacholine response / R.J.Hopp [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1985. – Vol. 76. – P. 609-613.

The effect of cold-air inhalation on ventilation in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y.-C.Hsien [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1968. – Vol. 98. – P. 613-622.

Hylkema M.N., Blacquièrre M.J. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 660-662.

Huang J., Zhang X., McNaughton P.A. Modulation of temperature-sensitive TRP channels // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 638-645.

Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension / M.Humbert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 13-24.

A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling / A.A.Humbles [et al.] // *Science.* – 2004. – Vol. 305, № 5691. – P. 1776-1779.

Indirect assessment of mucosal surface temperatures in the airways: theory and tests / E.P.Ingenito [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1987. – Vol. 63, № 5. – P. 2075-2083.

Breathing pattern affects respiratory heat loss but not bronchoconstrictor response in asthma / E.P.Ingenito [et al.] // *Lung.* – 1990. – Vol. 168. – P. 23-34.

Inglestedt S. Humidifying capacity of the nose // *Ann.Otolaryngol.* – 1970. – Vol. 79, № 3. – P. 475-480.

Inglestedt S. Studies on the conditioning of air in the respiratory tract // *Acta Otolaryngol.* – 1956. – Suppl. 131. – P. 1-80.

Irvin C.G., Bates J.H.T. Physiologic dysfunction of the asthmatic lung what's going on down there, anyway? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 306-311.

Jackson D.C., Schmidt-Nielsen K. Countercurrent heat exchange in the respiratory passages // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1964. – Vol. 51. – P. 1192-1197.

The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma / A.L. James [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1590-1595.

Decline in lung function in the busselton health study. The effects of asthma and cigarette smoking / A.L. James [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 109-114.

Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma / A.L. James [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1040-1045.

One-year occupational exposure to a cold environment alters lung function / Y.Jammes [et al.] // *Arch. Environ. Health.* – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 360-365.

Jang A.-S., Yeum C.-H., Son M.-H. Epidemiologic evidence of a relationship between airway hyperresponsiveness and exposure to polluted air // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58, № 7. – P. 585.

Janssen L.J., Lu-Chao H., Netherton S. Responsiveness of canine bronchial vasculature to excitatory stimuli and to cooling // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – L930-937.

Jernigan N.L., Walker B.R., Resta T.C. Reactive oxygen species mediate RhoA/Rho kinase-induced  $\text{Ca}^{2+}$  sensitization in pulmonary vascular smooth muscle following chronic hypoxia // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – L515-529.

Cooling evokes redistribution of  $\alpha_2\text{C}$ -adrenoceptors from Golgi to plasma membrane in transfected human embryonic kidney 293 cells/ S.C. Jeyaraj [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1195-1200.

Sympathetic, sensory, and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling / J.M. Johnson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. H1573-1579.

Johnson J.M. Mechanisms of vasoconstriction with direct skin cooling in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. H1690-1691.

Johnson J.M., Kellogg D.L. Local thermal control of the human cutaneous circulation // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109. – P. 1229-1238.

Joos G.F. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2001. – Vol. 1. – P. 134-143.

Polymorphisms in the  $\beta_2$  adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers / L. Joos [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 703-707.

Allergic airway responses in obese mice / R.A.Johnston, M.Zhu, Y.M.Rivera-Sanchez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2007. – Vol. 176. – P.650-658.

Calcium signaling in airway smooth muscle / J.A.Jude [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 15-22.

Catecholamine responses to environmental stressors in trained and untrained men after 3-day bed rest/ H.Kaciuba-Uscilko [et al.] // *Aviat. Space Environ. Med.* – 2003. – Vol. 74, № 9. – P. 928-936.

Kaminsky D.A., Bates J.H.T., Irvin C.G. Effects of cool, dry air stimulation on peripheral lung mechanics in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 1. – P. 179-186.

Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling // *Cur. Opinion Pulmon. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 60-67.

Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients / H.Kanazawa [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 885-888.

Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma / T.Kapsali [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 89. – P. 711-720.

Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in young elite cross-country skiers / E.M. Karjalainen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – A962.

Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter / W.R. Keatinge [et al.] // *Br. Med. J.* – 1984. – Vol. 289. – P. 1405-1408.

Effects of inhaled and oral glucocorticoids of inflammatory indices in asthma and COPD / V.M. Keatings [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155, № 2. – P. 542-548.

Kellogg D.L. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1709-1718.

Pan-neurotrophin receptor p75 contributes to neuronal hyperreactivity and airway inflammation in a murine model of experimental asthma/ S.Kerzel [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 170-178.

Kesler B.S., Mazzone S.B., Canning B.J. Nitric oxide-dependent modulation of smooth-muscle tone by airway parasympathetic nerves // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 4. – P. 481-488.

Influence of airway wall stiffness and parenchymal tethering on the dynamics of bronchoconstriction / M.A.Khan [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. L98-108.

Coronary blood flow after cold exposure and the effect of warm-up exercise / H.-K. Kim [et al.] // *J. Am. Society Echocardiography.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 386-390.

Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness / K.M. Kim [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 68-73.

The effects of body weight on airway caliber/ G.G.King [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 896-901.

Estrogen acutely stimulates endothelial nitric oxide synthase in H441 human airway epithelial cells / E.A. Kirsch [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 658-666.

Neural expression and increased lavage fluid levels of secretoneurin in seasonal allergic rhinitis / M. Korsgren [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 167. – P. 1504-1508.

Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms // *Chest.* – 1996. – Vol. 110. – P. 632-636.

Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma / H.O.Koskela [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 6. – P. 2171-2177.

Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management // *Int. J. Circumpolar. Health.* – 2007. – Vol. 66. – P. 91-100.

Exhaled nitric oxide and thermally induced asthma / C. Kotaru [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 383-388.

Influence of hyperpnea on airway surface fluid and osmolarity in normal humans / C. Kotaru [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93, № 1. – P. 154-160.

Desiccation and hypertonicity of the airway surface fluid and thermally induced asthma / C. Kotaru [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94, № 1. – P. 227-233.

Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations / C. Kotaru [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 1028-1036.

Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents / L. Kubin [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 618-627.

Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P.43-53.

A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma / P.Lange [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1194-1200.

Lee T.H., Anderson S.D. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma // *Thorax.* – 1985. – Vol. 40, № 7. – P. 481-487.

Leppäluoto J., Korhonen I., Hassi J. Habituation of thermal sensations, skin temperatures, and norepinephrine in 20 men exposed to cold air // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 90, № 4. – P. 1211-1218.

Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine / C. Leroyer [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 1999. – Vol. 56. – P. 334-338.

Li Q.J., Janssen L.J. Membrane currents in canine bronchial artery and their regulation by excitatory agonists // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – L1358-1365.

Lin R.-L., Don Hayes, Lee L.-Y. Bronchoconstriction induced by hyperventilation with humidified hot air: role of TRPV1-expressing airway afferents // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106. – P. 1917-1924.

Activations of TRPA1 and P2X receptors are important in ROS-mediated stimulation of capsaicin-sensitive lung vagal afferents by cigarette smoke in rats / Y.S.Lin [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108. – P. 1293-1303.

Litonjua A.A. The significance of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms in asthma // *Cur. Opinion Pulmon. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 12-17.

High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity / S.A. Little [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 247-253.

G $\alpha_q$ -receptor coupled signaling induces Rho-dependent transcription of smooth muscle specific genes in cultured canine airway myocytes / H.W. Liu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – A670

Lott M.E.J., Herr M.D., Sinoway L.I. Effects of transmural pressure on brachial artery mean blood velocity dynamics in humans // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93, № 6. – P. 2137-2146.

Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players / A. Lumme [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 113-117.

Airway constriction pattern is a central component of asthma severity / K.R. Lutchen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 2. – P. 207-215.

Maarsingh H., Zaagsma J., Meurs H. Arginase: a key enzyme in the pathophysiology of allergic asthma opening novel therapeutic perspectives // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158, № 3. – P. 652-664.

TRPM8-independent menthol-induced Ca<sup>2+</sup> release from endoplasmic reticulum and Golgi / F.Mahieu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 5. – P. 3325-3336.

Bidirectional shifts of TRPM8 channel gating by temperature and chemical agents modulate the cold sensitivity of mammalian thermoreceptors / A.Mälkiä [et al.] // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 581. – P. 155-174.

Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study / M.Malerba [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 253. – P. 351-358.

C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / S.F.P.Man [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 849-853.

Inhaled ultrasonically nebulized distilled water decreases exhaled nitric oxide in asthma / M.Maniscalco [et al.] // *Lung.* – 2002. – Vol. 180. – P. 319-326.

Interleukin-4 activates large-conductance, calcium-activated potassium (BKCa) channels in human airway smooth muscle cells / G.Martin [et al.] // *Experimental Physiology.* – 2008. – Vol. 93. – P. 908-918.

Marvisi M., Civardi G. Chronic obstructive pulmonary disease beyond cigarette smoke // *Respiration.* – 2005. – Vol. 72. – P. 575-576.

Cooling mediates the ventilatory depression associated with airflow through the larynx / O.P.Mathew [et al.] // *Respir. Physiol.* – 1990. – Vol. 82. – P. 359-368.

Mauban J.R.H., Remillard C.V., Yuan J.X.-J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of ion channels // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 415-420.

Thermally induced asthma and airway drying / E.R.McFadden [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 1. – P. 221-226.

Direct recordings of the temperatures in the tracheobronchial tree in normal man / E.R. McFadden [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1982. – Vol. 69. – P. 700-705.

Comparison of airway temperatures during exercise and hyperventilation in normal man / E.R. McFadden [et al.] // *Fed. Proc.* – 1984. – Vol. 43. – P. 436.

Thermal mapping of the airways in humans / E.R.McFadden [et al.] // *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* – 1985. – Vol. 58, № 2. – P. 564-570.

McFadden E.R., Lenner K.A.M., Strohl K.P. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 78, № 1. – P. 18-25.

McGraw D.W., Liggett S.B. Molecular mechanisms of  $\beta_2$ -adrenergic receptor function and regulation // *Proc. Am. Thor. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 292-296.

Crosstalk between Gi and Gq/Gs pathways in airway smooth muscle regulates bronchial contractility and relaxation / D.W.McGraw [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1391-1398.

Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air / M.L.McLane [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88, № 3. – P. 1043-1050.

McParland B.E., Macklem P.T., Paré P.D. Airway wall remodeling: friend or foe? // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 426-434.

Mečíř P., Hradil B. Provokačné bronchokonstrikčné testy // *Stud. pneumol. phtiseol. cechoslov.* – 1989. – R.49, Č.1-2. – S. 77-80.

Melville G.N. Nervous pathways in the respiratory responses to facial cold // *Environ. Physiol.* – 1972. – Vol. 2, № 4. – P. 179-187.

Meurs H., Roffel A.F., Elzinga C.R.S., Zaagsma J. Muscarinic receptor- $\beta$ -adrenoceptor cross-talk in airway smooth muscle. In: Zaagsma J, Meurs H, Roffel AF, eds. *Muscarinic Receptors in Airways Diseases*. – Basel: Birkhäuser Verlag, 2001. – P. 121-157.

Meurs H., Gosens R., Zaagsma J. Airway hyperresponsiveness in asthma: lessons from *in vitro* model systems and animal models // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 487-502.

Regulation of  $\alpha(2A)$ -adrenoceptor expression by chronic stress in neurons of the brain stem / H. Meyer [et al.] // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 880. – P. 147-158.

Meyers D.A., Larj M.J., Lange L. Genetics of asthma and COPD - similar results for different phenotypes // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 2 (Suppl. 1). – P. S105-110.

Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: Interactions with passive smoke exposure/ D.A. Meyers [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1169-1175.

Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells / X.F. Ming [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 8467-8477.

Passive sensitization of human airways induces myogenic contractile responses *in vitro* / R.W.Mitchell [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 83, № 4. – P. 1276-1281.

Evaluation of inhaled carbon monoxide as an anti-inflammatory therapy in a nonhuman primate model of lung inflammation / L.A. Mitchell [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 6. – P. L891-897.

Effect of inhaled indomethacin on distilled water-induced airway epithelial cell swelling / H.Mochizuki [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92, № 1. – P. 155-161.

Mohan S.M., Eccles R. Effect of inspiratory and expiratory air flow on congestion and decongestion in the nasal cycle // *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 33, № 3. – P. 191-193.

Morcillo E.J., Cortijo J. Mucus and MUC in asthma // *Cur. Opinion Pulmon. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 1-6.

Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity / C.Morenilla-Palao [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – № 284. – P. 9215-9224.

Pharmacology of airways and vessels in lung slices *in situ*: role of endogenous dilator hormones / L.Moreno [et al.] // *Respir. Res.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 111.

Morfino N.A. Genetics of COPD // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 1929-1940.

The neuropeptide neuromedin U activates eosinophils and is involved in allergen-induced eosinophilia / M. Moriyama [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – L971-977.

Morrison S.F., Nakamura K., Madden C.J. Central control of thermogenesis in mammals // *Exp. Physiol.* – 2008. – Vol. 93. – P. 773-797.

Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats / D.K.Mulkey [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2004. – Vol. 7. – P. 1360-1369.

Nakamura K., Morrison S.F. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 19. – P. 8848-8853.

Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma / A.Niimi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 983-988.

Respiratory heat and moisture loss is associated with eosinophilic inflammation in asthma / D.D.Noble [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 4. – P. 676-681.

O'Byrne P.M., Inman M.D. Airway hyperresponsiveness // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. S411-416.

Involvement of reduced sensitivity to  $Ca^{2+}$  in  $\beta$ -adrenergic action on airway smooth muscle / T.Oguma [et al.] // *Clin. Exper. Allergy.* – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 183-191.

Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. Alpha-1-antitrypsin deficiency asthma and allergy // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 127-132.

Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age / L.J.Palmer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 37-42.

Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function / P.Paoletti [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, № 6. – P. 1770-1777.

Parameswaran K., Janssen L.J., O'Byrne P.M. Airway hyperresponsiveness and calcium handling by smooth muscle. A «Deeper Look» // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 621-624.

Paré P.D. Airway hyperresponsiveness in asthma: geometry is not everything! // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 913-914.

Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 2. – P. 181-184.

Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma // *Respir. Res.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 15.

A TRP channel that senses cold stimuli and menthol / A.M.Peier [et al.] // *Cell.* – 2002. – Vol. 108. – P. 705-715.

Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin / P.E.Pérgola [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. H785-792.

Peculiarities of pituitary-adrenal system reactions in asthmatics with bronchial hyperresponsiveness to cold air/ A.B.Pirogov [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34 (Suppl. 53). – P. 713.

Effects of rapid saline infusion on lung mechanics and airway responsiveness in humans / R.Pellegrino [et al.] // *Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 728-734.

Perelman J.M., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. The changes of airway responsiveness in patients with bronchial asthma during the long term observation // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 51 (Suppl.). – P. 339s.

Smoking and atopy as determinants of sputum eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness in adults with normal lung function / T.Petäys [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 8. – P. 947-954.

Phillips C.R., Giraud G.D., Holden W.E. Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Vol. 80. – P. 1865-1871.

Peinado V.I., Pizarro S., Barberà J.A. Pulmonary vascular involvement in COPD // *Chest.* – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 808-814.

Role of oxidative stress in cold airway hyperresponsiveness forming/ J.M.Perelman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34 (suppl. 53). – P. 712s.

Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge / A.Pichon [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 23-29.

Pierre St.M., Reeh P.W., Zimmermann K. Differential effects of TRPV channel block on polymodal activation of rat cutaneous nociceptors in vitro // *Exp. Brain Res.* – 2009. – Vol. 196, № 1. – P. 31-44.

ICGN Investigators. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci / S.G.Pillai [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5:e1000421.

$\alpha$ -adrenoreceptor blockade with phenoxybenzamine does not affect the ability of the nose to condition air / J.M.Pinto [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 128-133.

Pisarri T.E., Coleridge H.M., Coleridge J.C. Reflex bronchial vasodilation in dogs evoked by injection of a small volume of water into a bronchus // *J. Appl. Physiol.* – 1993. – Vol. 75. – P. 2195-2202.

Pisarri T.E., Giesbrecht G.G. Reflex tracheal smooth muscle contraction and bronchial vasodilation evoked by airway cooling in dogs // *J. Appl. Physiol.* 1997. – Vol. 82, № 5. – P. 1566-1572.

Poppius H., Sovijärvi A.R.A., Tammilento L. Lack of protective of high-dose ipratropium on bronchoconstriction following exercise with cold air breathing in patients with mild asthma // *Eur. J. Respir. Dis.* – 1986. – Vol. 68. – P. 319-325.

Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise-induced bronchospasm in childhood / C.Porsbjerg [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 95, № 2. – P. 137-142.

Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158, № 5. – P. S187-192.

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. – Vol.126 (Suppl. 2). – P. 96S-104S.

Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma. Where are we and where do we go? // *Proc. Am. Thor. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 283-287.

Crosstalk between voltage-independent  $Ca^{2+}$  channels and L-type  $Ca^{2+}$  channels in A7r5 vascular smooth muscle cells at elevated intracellular pH: evidence for functional coupling between L-type  $Ca^{2+}$  channels and a 2-APB-sensitive cation channel / M.Poteser [et al.] // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 888-896.

Downregulation of transient receptor potential melastatin 8 by protein kinase C-mediated dephosphorylation / L.S.Premkumar [et al.] // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 11322-11329.

Pulmonary and cardiac beta-adrenoceptor density in vivo in asthmatic subjects / F.Qing [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155, № 3. – P. 1130-1134.

T-bet polymorphisms are associated with asthma and airway hyperresponsiveness / B.A. Raby [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 64-70.

Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 219-242.

Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airway obstruction and cold air responsiveness / E.H. Ramsdale [et al.] // *Thorax.* – 1984. – Vol. 39. – P. 912-918.

Airway wall cooling is similar during warm dry and cold air hyperpnea / D. Ray [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135, № 4. – Pt.2. A95.

Temperature of expired gas during and after isocapnic hyperventilation in normal and asthmatic subjects / J. Regnard [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1989. – Vol. 2 (Suppl.5). – P. 288s.

Reid G., Babes A., Pluteanu F. A cold- and menthol-activated current in rat dorsal root ganglion neurones: properties and role in cold transduction // *J. Physiology.* – 2002. – Vol. 545, № 2. – P. 595-614.

Smoke exposure interacts with ADAM33 polymorphisms in the development of lung function and hyperresponsiveness / N.E.Reijmerink [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – P. 898-904.

Renwick D.S., Connolly M.J. The relationship between age and bronchial responsiveness evidence from a population survey // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 660-665.

Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1 / B. Rijcken [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 1377-1382.

Rho kinase activation and gene expression related to vascular remodeling in normotensive rats with high angiotensin i-converting enzyme levels / P. Rivera [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 792.

PI(4,5)P2 regulates the activation and desensitization of TRPM8 channels through the TRP domain / T.Rohacs [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 626-634.

The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not / A.A. Romanovsky [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 228-261.

Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation / G. Ryan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1981. – Vol. 67, № 2. – P. 156-61.

Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant / A.S.Sabnis [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 39. – P. 466-474.

Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures / A.S.Sabnis [et al.] // *Am. J. Physiol.: Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008a. – Vol. 295. – L194-200.

Adam33 polymorphisms are associated with COPD and lung function in long-term tobacco smokers / A.Sadeghnejad [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 21.

Said S.I., Hamidi S.A., Bosc L.G. Asthma and pulmonary arterial hypertension: do they share a key mechanism of pathogenesis? // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 730-734.

Saleh H.A., Lund V.J. The nose as a target of air pollution // *Eur. Respir. Mon.* – 2001. – Vol. 18. – P. 143-152.

Tracheal vascular and smooth muscle responses air temperature and humidity in dog / R.O.Salonen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 71, № 1. – P. 50-59.

Laryngeal cold receptors / G. Sant'Ambrogio [et al.] // *Respir. Physiol.* – 1985. – Vol. 59, № 1. – P. 35-44.

Sant'Ambrogio F.B., Anderson J.W., Sant'Ambrogio G. Effect of l-menthol on laryngeal receptors // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 70. – P. 788-793.

Sant'Ambrogio F.B., Sant'Ambrogio G., Anderson J.W. Effect of furosemide on the response of laryngeal receptors to low-chloride solutions // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1151-1155.

Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD / S. Santos [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 632-638.

Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> sensitization of contraction in vascular smooth muscle / V. Sauzeau [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 21722-21729.

Schroter R.C., Watkins N.V. Respiratory heat exchange in mammals // *Res. Physiology.* – 1989. – Vol. 78, № 3. – P. 357-367.

Predictors of methacholine responsiveness in a general population / J.Schwartz [ et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 812-820.

Serikov V.B., Fleming N.W. Pulmonary and bronchial circulations: contributions to heat and water exchange in isolated lungs // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91, № 5. – P. 1977-1985.

An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction / R.Sharif Naeini [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9, № 1. – P. 93-98.

Dose-dependent inhibition of cold air-induced bronchoconstriction by atropine / D.Sheppard [et al.] // *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* – 1982. – Vol. 53. – P. 169-174.

Nonnoradrenergic mechanism of reflex cutaneous vasoconstriction in men / D.P.Stephens [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. H1496-1504.

Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans / D.P.Stephens [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. H1404-1409.

Role of Ca<sup>2+</sup> mobilization and Ca<sup>2+</sup> sensitization in 8-iso-PGF 2 alpha-induced contraction in airway smooth muscle / A.Shiraki [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 236-245.

Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study / G.E.Silva [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 59-65.

Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease / E.K.Silverman [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 1229-1239.

Deep inspiration avoidance and methacholine response in normal subjects and patients with asthma / B.Simard [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127, № 1. – P. 135-142.

Smith C.M., Anderson S.D. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma // *Eur. Respir. J.* – 1989. – Vol. 2. – P. 36-43.

Breathing pattern affects airway wall temperature during cold air hyperpnea in humans / J. Solway [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1985. – Vol. 132. – P. 853-857.

Circulatory heat sources for canine respiratory heat loss / J. Solway [et al.] // *J.Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 78, № 4. – P. 1015-1019.

Somjen G.G., Tombaugh G.C. pH modulation of neuronal excitability and central nervous system functions // *pH and brain function* / K. Kaila, B.R Ransom., eds. – N.Y.: Wiley, 1998. – P. 373-394.

Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms / N.Sommer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1639-1651.

Effect of 8-isoprostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  on acetylcholine release from parasympathetic nerves in guinea pig airways / L. Spicuzza [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 416. – P. 231-234.

Sterk P.J. Heterogeneity of airway hyperresponsiveness: time for unconventional, but traditional, studies // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 2017-2018.

ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures / G.M.Story [et al.] // *Cell.* – 2003. – Vol. 112. – P. 819-829.

Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 6. – F1472-1477.

Sun Z., Cade J.R. Fregly M.J. Cold-induced hypertension. A model of mineralocorticoid-induced hypertension // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1997. – Vol. 813, № 1. – P.682-688.

Vagal tone dominates autonomic control of mouse heart rate at thermoneutrality / S.J. Swoap [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 1581-1588.

Szczepaniak W.S., Pitt B.R., McVerry B.J. S1P2 receptor-dependent Rho-kinase activation mediates vasoconstriction in the murine pulmonary circulation induced by sphingosine 1-phosphate // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – L137-145.

Application of menthol to the skin of whole trunk in mice induces autonomic and behavioral heat-gain responses / K. Tajino [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – R2128-2135.

Effects of cold air and carbon dioxide on nasal air flow resistance / Y. Takagi [et al.] // *Ann. Otol.* – 1969. – Vol. 77, № 1. – P. 40-48.

Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase / M. Takemoto [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 57-62.

Role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel in epithelium-dependent relaxation of human bronchial smooth muscle / J. Tamaoki [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 121. – P. 794-798.

Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study Research Group / D.P. Tashkin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1802-1811.

Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / C. Taube [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 10. – P. 1810-1815.

Taylor-Clark T.E., Udem B.J. Transduction mechanisms in airway sensory nerve // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 950-959.

Taylor-Clark T.E., Udem B.J. Ozone activates airway nerves via the selective stimulation of TRPA1 ion channels // *J. Physiology.* – 2010. – Vol. 588. – P. 423-433.

Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma / A.Terada [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 10. – P. 1879-1884.

The smooth muscle and airway hyperresponsiveness/ C.Terzano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 9-26.

Novel role of cold/menthol-sensitive transient receptor potential melastatine family member 8 (TRPM8) in the activation of store-operated channels in Incap human prostate cancer epithelial cells / S.Thebault [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 39423-39435.

Bronchial obstruction and exhaled nitric oxide response during exercise in cold air/ A.Therminarias [et al.] // *Eur. Respir.J.* – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 1005-1007.

Thompson C.S., Kenney W.L. Altered neurotransmitter control of reflex vasoconstriction in aged human skin // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 558. – P. 697-704.

Cold-induced cutaneous vasoconstriction is mediated by Rho kinase in vivo in human skin / C.S.Thompson-Torgerson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – H1700-1705.

Tominaga M., Caterina M.J. Thermosensation and pain // *J. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 61, № 1. – P. 3-12.

Radial heat and water transport across the airway wall / C.-L.Tsai [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1990. – Vol. 69, № 1. – P. 222-231.

Bronchial hyperresponsiveness to histamine correlates with airway remodelling in adults with asthma / N.Tsurikisawa [et al.] // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 9. – P. 1271-1277.

Association of  $\beta$ 2-adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness / M. Ulbrecht [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 2. – P. 469-474.

Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study / L.van den Nieuwenhof [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 70-76.

Chronic obstructive pulmonary disease is associated with the -1055 IL-13 promoter polymorphism / T.C. van der Pouw Kraan [et al.] // *Genes. Immun.* – 2003. – Vol. 3. –P. 436-439.

Association of the ADAM-33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness / P. Van Eerdewegh [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 426-430.

Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma / E.L. van Rensen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 837-841.

Vargaftig B.B. Modifications of experimental bronchopulmonary hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 4. – P. S97-102.

Varkey A.B. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences // *Cur. Opinion Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 98-103.

Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals / S. Verma [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1754-1760.

Viana F., de la Pena E., Belmonte C. Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5. – P. 254-260.

Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up / J.M. Vonk [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 322-327.

Direct assessment of small airways reactivity in human subjects / E.M. Wagner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 2. – P. 447-452.

Multistrain genetic comparisons reveal CCR5 as a receptor involved in airway hyperresponsiveness / J.K.L. Walker [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 34. – P. 711-718.

Role of IgE in hyperresponsiveness induced by passive sensitization of human airways / N. Watson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155, № 3. – P. 839-844.

Wells R.E., Walker J.E.C., Hickler R.B. Effect of cold air on respiratory airflow resistance in patients with respiratory tract diseases // *New Engl. J. Med.* – 1960. – Vol. 263, № 6. – P. 268-273.

Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells / H. Watanabe [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 47044-47051.

Wessler I.K., Kirkpatrick C.J. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 14. – P. 423-434.

White M.D. Components and mechanisms of thermal hyperpnea // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 655-663.

Relation of season and temperature to endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in subjects without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study) / M.E. Widlansky [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 3. – P. 518-523.

Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes / R.L. Wilber [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2000. – Vol. 32. – P. 732-737.

The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation / B.W.M. Willemse [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 464-476.

Willumsen N.J., Davis C.W., Boucher R.C. Selective response of human airway epithelia to luminal but not serosal solution hypertonicity. Possible role for proximal airway epithelia as an osmolality transducer // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94, № 2. – P. 779-787.

Dynamic autoregulation of cutaneous circulation: differential control in glabrous versus nonglabrous skin / T.E. Wilson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – H385-391.

Skin-surface cooling elicits peripheral and visceral vasoconstriction in humans / T.E. Wilson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 1257-1262.

The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD. The lung health study / R.A. Wise [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 2. – P. 449-458.

Allergic lung inflammation induces pulmonary vascular hyperresponsiveness / M. Witzentrath [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 370-377.

Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression / P.G. Woodruff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 1001-1006.

Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Is there a connection? / E.F.M. Wouters [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 638-647.

Acute sympathetic vasoconstriction at rest and during dynamic exercise in cyclists and sedentary humans / D.W. Wray [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 704-712.

Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries / J.L. Wright [et al.] // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1391-1398.

Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze: results from a longitudinal population study / W. Xuan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1820-1824.

Major genes regulating total serum immunoglobulin E levels in families with asthma / J.Xu [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67. – P. 1163-1173.

Yan K., Salome C.M., Woolcock A.J. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1985. – Vol. 132. – P. 25-29.

Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin / F.Yamazaki [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 42-50.

Endogenous nitric oxide inhibits bronchoconstriction induced by cold-air inhalation in guinea pigs / S.Yoshihara [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 2. – P. 547-552.

Yushi I., Kazuhiro T. Возможная роль эпителиальных клеток дыхательных путей в контроле тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей // *Folia Pharmacol. Jap.* – 1994. – Vol. 103, № 4. – P. 150 (Яп.).

---

$\alpha$ 1G T-type calcium channel selectively regulates P-selectin surface expression in pulmonary capillary endothelium / C.Zhou [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – L86-97.

Zhou G., Dada L.A., Sznajder J.I. Regulation of alveolar epithelial function by hypoxia // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1107-1113.

Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production / Z.Zhu [et al.]// *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 779-788.

Endothelial dysfunction in cold-induced hypertensive rats / Z.Zhu [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 2. (Pt 1). – P. 176-180.

Zimmerman M.P., Pizarri T.E. Bronchial vasodilation evoked by increased lower airway osmolarity in dogs // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88, № 2. – P. 425-432.

Ziolkowski N., Grover A.K. Functional linkage as a direction for studies in oxidative stress: alpha-adrenergic receptors // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 88, № 3. – P. 220-232.

***Анна Григорьевна Приходько,***

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН;

***Юлий Михайлович Перельман,***

профессор, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН;

***Виктор Павлович Колосов,***

профессор, д-р мед. наук, Заслуженный врач Российской Федерации, директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН.

## **Гиперреактивность дыхательных путей**

Научное издание

---

Изд-во «Дальнаука». 690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7  
Подписано к печати 05.09.2011 г. Формат 64×84/16. Усл. печ. л. 11,86.  
Тираж 300. Заказ 105.

Отпечатано ИП Сажиновым А.А., ОГРНИП 305280101900097  
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 127-45. Тел.: 54-91-60