

- Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26: 485—90.
37. **Karamanoglu M., Gallagher D. E., Avolio A. P., O'Rourke M. F.** Pressure wave propagation in a multibranch model of the human upper limb. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H1363—9.
 38. **Van der Heijden-Spek J. J., Staessen J. A., Fagard R. H.** et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000; 35: 637—42.
 39. **Pannier B., Avolio A. P., Hoeks A.** et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 743—53.
 40. **Lehmann E. D., Hopkins K. D., Rawesh A.** et al. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension*. 1998; 32: 565—9.
 41. **Hoeks A. P., Brands P. J., Smeets F. A., Reneman R. S.** Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med. Biol.* 1990; 16: 121—8.
 42. **Tardy Y., Meister J. J., Perret F.** et al. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1991; 12: 39—54.
 43. **Liu Z., Brin K. P., Yin F. C.** Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H588—600.
 44. **Finkelstein S. M., Collins V. R., Cohn J. N.** Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. *Hypertension*. 1988; 12: 380—7.
 45. **de Simone G., Roman M. J., Koren M. J.** et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 800—5.
 46. **Pauca A. L., O'Rourke M. F., Kon N. D.** Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38: 932—937.
 47. **Millasseau S. C., Guigui F. G., Kelly R. P.** et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000; 36: 952—6.
 48. **Stern D., Yan S. D., Yan S. F., Schmidt A. M.** Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002; 54: 1615—25.
 49. **Zieman S., Kass D.** Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest. Heart Fail.* 2004; 10: 144—9.
 50. **Semba R. D., Najjar S. S., Sun K.** et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22 (1): 74—9.
 51. **Semba R. D., Bandinelli S., Sun K.** et al. Plasma carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (10): 1874—80.
 52. **Kass D. A., Shapiro E. P., Kawaguchi M.** et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001; 104: 1464—70.
 53. **Little W. C., Zile M. R., Kitzman D. W.** et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 191—5.
 54. **Ширяева Ю. К., Крылин В. В., Титов В. Н.** Хромографическое определение метилгликоксила в плазме крови как тест гликотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 1: 129—32.
 55. **Oya T., Hattori N., Mizuno Y.** et al. Chemical and immunochemical characterization of methylglyoxal-arginine adducts. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (26): 18 492—502.
 56. **Thornalley P. J.** Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification — a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy. *Gen. Pharmacol.* 1996; 27 (4): 565—73.
 57. **Vander Jagt D. L.** Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complications. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2008; 23 (1—2): 93—124.
 58. **Kilhovd B. K.** Increased serum levels of methylglyoxal-derived hydroimidazolone-AGE are associated with increased cardiovascular disease mortality in nondiabetic women. *Atherosclerosis*. 2009; 205 (2): 590—4.
 59. **Wu L., Juurlink B. H.** Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2002; 39 (3): 809—14.
 60. **Brasier A. R.** The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86 (2): 211—8.
 61. **Chang T., Wu L.** Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84 (12): 1229—38.
 62. **Bakris G. L., Bank A. J., Kass D. A.** et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (12, Pt 2): 23S—30S.
 63. **Vasdev S., Gill V., Singal P.** Role of advanced glycation end products in hypertension and atherosclerosis: therapeutic implications. *Cell. Biochem. Biophys.* 2007; 49 (1): 48—63.
 64. **Yang S. J., Kim S., Hwang S. Y., Kim T. N., Choi H. Y., Yoo H. J., Seo J. A., Kim S. G., Kim N. H., Baik S. H., Choi D. S., Choi K. M.** Association between sRAGE, esRAGE levels and vascular inflammation: Analysis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (2): 402—6.
 65. **Kim J. K., Park S., Lee M. J.** et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (1): 208—14.

Поступила 18.02.13

© И. Н. ТРОФИМЕНКО, 2013

УДК 616.24-007.272-036.12-06:616.233-009.1]-07

БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

И. Н. Трофименко

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является высокочувствительным признаком бронхиальной астмы и рассматривается в качестве одного из основных предикторов и облигатных свойств этого заболевания. Результаты современных исследований, однако, свидетельствуют о том, что БГР выявляется у 55—87% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Эпидемиологические исследования, в том числе выполненные недавно, демонстрируют, что БГР является независимым предиктором развития ХОБЛ и вторым по значимости фактором риска развития этого заболевания, уступаая только курению табака. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии БГР на течение ХОБЛ, обуславливая быстропрогрессирующие обструктивные нарушения и более высокую смертность в этой группе больных. Данные литературы позволяют рассматривать БГР не только как маркер неблагоприятного прогноза и тяжелого течения ХОБЛ, но и в качестве патогенетической и фенотипической характеристики заболевания, обуславливающей вариабельность клинических проявлений и терапевтического ответа.

Ключевые слова: бронхиальная гиперреактивность, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска хронической обструктивной болезни легких

Bronchial hyper-reactivity (BHR) is a highly sensitive indicator of bronchial asthma, a main predictor of obligatory property of this disease. Modern studies show that BHR occurs in 55-87% of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Recent epidemiological studies demonstrated that BHR is an independent predictor of COPD risk and the second most important risk factor of COPD after smoking. BHR is believed to modify effects of BHR on the clinical course of COPD and thereby accelerate conversion of obstructive lesions into high mortality rate. Literature data give reason to regard BHR not only as a marker of unfavourable prognosis and severe COPD but also as a pathogenetic and phenotypic characteristic of the disease responsible for variability of its symptoms and therapeutic reaction.

Key words: bronchial hyper-reactivity, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors

Под бронхиальной гиперреактивностью (БГР) понимают снижение порога восприимчивости рецепторного аппарата бронхов при воздействии минимальной (пороговой) дозы агента, приводящем к уменьшению объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 20% и более от исходных значений [1, 2]. Гиперреактивность дыхательных путей (ДП) является высокочувствительным признаком бронхиальной астмы (БА) и рассматривается в качестве одного из основных предикторов этого заболевания [3, 4]. В течение длительного времени считали, что для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) нехарактерна БГР; более того, она рассматривалась в качестве дифференциально-диагностического критерия БА и ХОБЛ [4, 5]. Последующие исследования, однако, показали, что БГР может присутствовать не только при БА, но и при ряде других воспалительных заболеваний респираторной системы, в частности при ХОБЛ [6, 7]. Частота БГР у больных ХОБЛ, по данным современных исследований, составляет 55—87% [7—9]. При этом эпидемиологические исследования, в том числе выполненные недавно, демонстрируют, что БГР является независимым предиктором развития ХОБЛ [10, 11] и вторым по значимости фактором риска формирования этого заболевания, уступая только курению [12].

Бронхиальная гиперреактивность как фактор риска развития и неблагоприятного прогноза хронической обструктивной болезни легких

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БГР является одним из ведущих факторов риска формирования ХОБЛ. Так, результаты проспективного исследования SAPALDIA Cohort Study, отражающие влияние гиперреактивности ДП на формирование респираторной патологии, демонстрируют существенный вклад БГР в развитие БА и в значительной степени ХОБЛ. В частности, среди лиц с бессимптомной БГР через 11 лет частота вновь диагностированных случаев БА увеличилась с 2 до 5,7%, тогда как ХОБЛ — с 14,3 до 37,9%. При этом оценка вероятности развития ХОБЛ в группе пациентов с БГР была существенно выше, чем у обследуемых без БГР [10]. Аналогичные данные получены в другом исследовании, в котором у пациентов с бессимптомной БГР в течение 3-летнего периода наблюдения риск развития симптомов ХОБЛ был значительно выше, чем у лиц без БГР независимо от курения: хронического кашля, хронической продукции мокроты и одышки [11]. Результаты недавнего эпидемиологического исследования, анализирующего факторы риска развития ХОБЛ, позволили не только авторам подтвердить повышение реактивности ДП в качестве независимого предиктора развития заболевания, но и определить существенный вклад БГР в формирование ХОБЛ. В частности, при построении регрессионной модели БГР являлась вторым по значимости фактором риска развития ХОБЛ, обуславливая 15—17% новых случаев заболевания в процессе многолетнего наблюдения, уступая неизменно главной причине заболевания — курению (29—39%) [12].

Кроме несомненного вклада гиперреактивности ДП в формирование ХОБЛ, БГР является неблагоприятным прогностическим фактором, существенно модифицирующим течение ХОБЛ. В частности, у больных с этим фенотипом заболевания отмечаются больший темп снижения легочной функции [10, 13], более выраженная одышка, меньшая толерантность к физической нагрузке, ухудшение качества жизни [9], неблагоприятный прогноз и повышенная летальность [13, 14] по сравнению с показателями у пациентов без БГР. Показано, что одышка большей интенсивности отмечена в группе больных с БГР: разница показателей составила в среднем 0,8 балла ($p = 0,0003$) по шкале Medical Research Council (MRC); при этом до- и постбронходилатационные значения ОФВ₁ не имели достоверных различий в группах больных ХОБЛ с БГР и без нее. Кроме того, у больных ХОБЛ с III степенью одышки по шкале MRC БГР характеризовалась достоверно более высоким уровнем по сравнению с больными с легкой и умеренной одышкой: среднее значение провокационной дозы (ПД₂₀) у больных ХОБЛ с тяжелой одышкой было в 2,2 раза ниже, чем у больных, отмечающих одышку I—II степени ($p = 0,029$) [9]. Степень БГР не только влияет на тяжесть клинических проявлений заболевания, но и определяет летальность при ХОБЛ. Ряд авторов установили зависимость между частотой летальных исходов и степенью БГР у больных ХОБЛ [14].

Таким образом, представленные данные не только позволяют рассматривать БГР в качестве независимого фактора риска развития ХОБЛ, но и свидетельствуют о существенном негативном влиянии гиперреактивности ДП на течение и исход ХОБЛ.

Бронхиальная гиперреактивность, пол и курение

В ряде исследований прослеживаются различия частоты БГР от пола; так, большинство исследователей демонстрируют более высокую частоту БГР среди женщин с ХОБЛ. Результаты SAPALDIA Cohort Study показали, что БГР у женщин встречалась на 20% чаще, чем у мужчин, как в «бессимптомной группе», так и у пациентов с БГР, сопровождающейся респираторными симптомами [10]. В исследовании Lung Health Study положительный бронхопровокационный метахолиновый тест отмечался у 87% женщин и 63% мужчин ХОБЛ [7]. Аналогичные результаты при анализе частоты БГР у больных ХОБЛ в зависимости от пола получили отечественные авторы: у женщин с ХОБЛ метахолиновый тест был положительным в 88,9% случаев, тогда как у мужчин БГР отмечалась в 66,7% случаев [9]. Гендерные различия повышенной реактивности ДП не только выявляются при анализе частоты БГР, но и в значительной степени детерминируют степень ее выраженности. При этом данные экспериментальных исследований свидетельствуют о возрастном нарастании степени реактивности ДП у мышей женского пола в отличие от мужских особей ($p < 0,001$) [15]. У женщин с ХОБЛ БГР также характеризуется более высокой степенью: среднее значение ПД₂₀ у женщин

составило 0,024 мг по сравнению с 0,121 мг у мужчин ($p = 0,01$) [9]. Отмеченные гендерные различия БГР у больных ХОБЛ предположительно связываются либо с особенностями гормонального статуса у женщин, либо с морфологическими различиями, заключающимися в меньшем у них диаметре воздухоносных путей даже при сопоставимых с мужчинами параметрах бронхиальной обструкции [1, 16].

По мнению большинства авторов, курение оказывает значительное влияние на формирование ГБР и рассматривается как фактор, индуцирующий БГР. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о более высокой распространенности БГР среди активных курильщиков в сравнении с экс-курильщиками и лицами без анамнеза курения. Так, при сравнении результатов ингаляционного теста с маннитолом у 42 курильщиков и 45 обследуемых без анамнеза курения показана более высокая частота БГР у курильщиков — 26%, тогда как у некурящих лиц она составляла только 2% ($p = 0,001$). Кроме того, исследователи отмечают снижение показателей БГР у большинства курильщиков через 3 мес после прекращения курения [17].

Ряд авторов отметили потенцирующее негативное взаимодействие БГР и курения. В исследовании SAPALDIA продемонстрировано более значительное ухудшение показателей легочной функции у активных курильщиков с бессимптомной БГР: так, ежегодное снижение величины ОФВ₁ составило в среднем 12 (5—18) мл по сравнению с 4 (2—8) мл ($p < 0,001$) у лиц без анамнеза курения. Полученные результаты подтверждают прогностическое значение БГР и позволяют рассматривать ее в качестве не только независимого предиктора ХОБЛ, но и фактора более быстрого снижения легочной функции, особенно на фоне курения [10].

Значительное влияние курения на БГР демонстрируют авторы исследования Lung Health Study, в котором у 4201 больного со среднетяжелой и легкой ХОБЛ оценивалась повышенная реактивность ДП в ингаляционном метахолиновом тесте с 5-летним интервалом. Показано, что курение оказывает существенное влияние на реактивность бронхов. Так, у перманентных курильщиков с ХОБЛ в сравнении с больными, имеющими анамнез эпизодического курения за 5-летний период, количество положительных метахолиновых тестов удвоилось ($p < 0,001$), а по сравнению с некурящими больными ХОБЛ частота БГР увеличилась в 3 раза ($p < 0,001$) [18]. Влияние курения на БГР, по-видимому, опосредовано совокупностью воспалительных и нейрогенных механизмов. Табачный дым, стимулируя нервные окончания в стенке ДП, способствует развитию отека, гиперсекреции слизи и рекрутированию клеток воспаления. Вместе с тем хорошо известно, что прекращение курения является самым эффективным средством предотвращения развития ХОБЛ и снижения темпов прогрессирования заболевания [19]. Учитывая негативное влияние курения на БГР, следует предполагать, что прекращение воздействия табачного дыма будет способствовать снижению показателей БГР, однако результаты исследований по влиянию отказа от курения на уровень БГР представлены весьма противоречиво. В ряде долгосрочных наблюдений не обнаружено динамики показателей БГР при прекращении курения [20—22]. Другие исследователи демонстрируют тенденцию к снижению показателей БГР при отказе от курения [16, 17, 23, 24]. Следует отметить, что большинство исследований проведено с участием недостаточного количества пациентов и анализом динамики БГР при непродолжительном периоде отказа от курения: от нескольких месяцев до 1 года. Вместе с тем установленным фактом является более высокая частота БГР у курящих лиц [1, 25]. По данным ряда авторов, среди активных курильщиков БГР встречается у 30—40%

обследуемых и у 18—25% экс-курильщиков [1]. Таким образом, можно предполагать, что длительный отказ от курения у лиц без нарушения легочной функции снижает частоту и степень БГР.

Исходя из сказанного выше, можно предполагать, что БГР является существенным фактором более быстрого прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ, продолжающих курить, а курение можно рассматривать в качестве неспецифического индуктора повышенной реактивности ДП.

Механизмы бронхиальной гиперреактивности при хронической обструктивной болезни легких

Патогенетические механизмы БГР у больных ХОБЛ остаются недостаточно изученными, но, вероятнее всего, как и при БА, являются многокомпонентными.

В отдельных исследованиях БГР связывают со степенью ограничения бронхиальной проходимости при ХОБЛ [1, 18], среди других наиболее вероятных механизмов авторы указывают на воспаление, ремоделирование ДП и структурные изменения легочной паренхимы [6, 26]. В отличие от БА бронхоконстрикторный ответ при ХОБЛ, по мнению ряда исследователей, в значительной степени коррелирует с показателями легочной функции и отражает темпы прогрессирования бронхиальной обструкции [27—29]. Кроме того, нарушение регуляции парасимпатического контроля гладкой мускулатуры респираторного тракта также рассматривают как фактор, инициирующий повышение бронхиальной реактивности [30, 31]. Усиление парасимпатического влияния на фоне воспаления ДП, опосредованное активацией ацетилхолином мускариновых рецепторов гладкой мускулатуры, способствует бронхоконстрикторному ответу и развитию повышенной реактивности бронхов. У большинства больных ХОБЛ бронхоконстрикторный ответ возникает главным образом при экспозиции прямых стимулов, таких как гистамин и метахолин, провоцирующих бронхоспазм при непосредственном воздействии на гладкую мускулатуру ДП [27]. В свою очередь действие непрямых стимулов приводит к бронхоконстрикторному ответу через опосредованное влияние на клетки воспаления, респираторный эпителий и нейрогенные стимулы, что сопровождается высвобождением различных медиаторов и нейротрансмиттеров, способствуя в конечном счете сокращению гладкой мускулатуры ДП. Установлено, что больные ХОБЛ значительно реже реагируют на ингаляционную провокацию аденозином (непрямой бронхоконстриктор), чем больные БА, тогда как чувствительность к метахолину была сопоставима при обоих заболеваниях [28]. Полученные результаты позволяют рассматривать бронхопровокационный тест с аденозином как дополнительный критерий дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА. Кроме того, по мнению ряда авторов, при ХОБЛ не отмечается бронхоконстрикции под воздействием таких факторов, как физическая нагрузка, введение брадикинина и эукапническая гипервентиляция легких [2, 4].

В настоящее время появляется все больше исследований, позиционирующих воспалительные изменения в бронхиолах как фактор риска развития БГР. Следует отметить, что на долю малых ДП приходится лишь 20% от общего сопротивления ДП. Поэтому поражение бронхиол на ранних этапах может протекать бессимптомно, а широко используемые в клинической практике методы оценки функционального состояния дыхательной системы, такие как спирометрия и бодиплетизмография, обладают низкой чувствительностью в ранней диагностике нарушения проходимости на уровне малых ДП. Так, M. Kohlhauf и соавт. [32] провели анализ легочной депозитии аэрозольных частиц среднего размера ($0,91 \pm 0,03$ мкм) у 32 женщин с бессимптомной БГР и 60 жен-

щин без гиперреактивности ДП в ингаляционном тесте с метахолином. Показатели $ОФВ_1$ были сопоставимы в обеих группах. Избранный размер частиц, по мнению авторов, предполагал преимущественную локализацию в зоне бронхиол и ацинусов. Показано, что у женщин с положительным метахолиновым тестом отмечалось значительное увеличение депозиции частиц аэрозоля по сравнению с показателями у обследуемых без гиперреактивности ДП и анамнеза курения ($p < 0,01$). У женщин с бессимптомной БГР прослеживалась тенденция к увеличению депозиции ингалируемых частиц при сопутствующем анамнезе курения. Представленные различия авторы объясняют снижением вентиляции, которое, вероятнее всего, обусловлено воспалительным процессом и ремоделированием на уровне бронхиол, что препятствует нормальному транспорту аэрозольных частиц, попадающих в так называемую мертвую зону ловушки. Представленные данные позволили авторам связать БГР с воспалительными изменениями ДП и рассматривать БГР в качестве раннего маркера доклинического воспалительного ремоделирования малых ДП [32].

Воспалительный генез БГР подтверждается и исследованием маркеров воспаления в индуцированной мокроте [33]. Так, при сравнительном анализе уровня ИЛ-8 отмечено его достоверное повышение в 2,4 раза у лиц с бессимптомной БГР ($p = 0,036$) и в 11,2 раза у больных ХОБЛ по сравнению с показателями в группе контроля. Также получены существенные различия в отношении общего количества лейкоцитов, средние значения которых составили: $9,4 \cdot 10^5/мл$ у лиц с бессимптомной БГР, $83,5 \cdot 10^5/мл$ у больных ХОБЛ и $2,9 \cdot 10^5/мл$ в группе контроля. Кроме того, при бессимптомной БГР и ХОБЛ наблюдалось достоверно большее количество нейтрофильных лейкоцитов ($4,1 \cdot 10^5/мл$ и $32,9 \cdot 10^5/мл$ соответственно) по сравнению с показателями в группе контроля ($0,7 \cdot 10^5/мл$). В то же время различий уровня эозинофилов в индуцированной мокроте в сравниваемых группах не определялось. Нами также установлены существенные различия цитограммы воспаления индуцированной мокроты по показателям общего цитоза, количества макрофагов и лимфоцитов у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности ($p < 0,05$). Кроме того, концентрация системных биомаркеров воспаления (интерлейкинов 6 и 8) у пациентов с положительным метахолиновым тестом была значительно выше ($p < 0,05$), чем у больных ХОБЛ без БГР [34].

Участие воспаления продемонстрировано и в механизмах холодовой гиперреактивности у больных ХОБЛ. Так, у больных с холодовой гиперреактивностью, индуцированной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом, отмечена достоверная корреляционная зависимость между изменением показателей $ОФВ_1$ после воздействия холодного воздуха и индексом активности эндобронхита ($r = 0,53$; $p < 0,05$), отражающим интенсивность воспалительного процесса в бронхиальном дереве [2]. С этим согласуются результаты исследований, показывающих негативное влияние холодного воздуха на выраженность респираторных симптомов [35]. Установленным фактом является изменение морфологии ДП на фоне длительного воздействия холодного воздуха, что, безусловно, утяжеляет течение ХОБЛ [36, 37].

Результаты исследования, оценивающего эффективность терапии ингаляционными кортикостероидами, демонстрируют отчетливую взаимосвязь между воспалением ДП и уровнем БГР у больных со среднетяжелой ХОБЛ. Так, через 30 мес терапии флутиказоном значительное уменьшение количества лимфоцитов и тучных клеток в бронхиальных биоптатах коррелировало с увеличением провокационной концентрации метахолина ($p < 0,05$), что отражает снижение показателей БГР [38].

Одним из механизмов формирования БГР при ХОБЛ рассматривается снижение глубины вдоха. В ряде исследований показано, что бронхоспазм, индуцированный в условиях провокационного теста с метахолином, может быть купирован глубоким вдохом аналогично эффекту бронходилататора [39, 40]. В то же время бронходилатационный эффект глубокого вдоха уменьшается по мере нарастания тяжести БА и почти отсутствует у больных ХОБЛ. Механизм действия глубокого инспираторного потока обусловлен силами, воздействующими на стенки ДП, и другими факторами взаимодействия между ДП и окружающей паренхимой, которая, безусловно, вовлекается в патологический процесс при ХОБЛ, способствуя формированию гиперинфляции легких и препятствуя бронходилатирующему эффекту глубокого вдоха [41]. Это подтверждается результатами другого исследования, в котором анализ динамики структуры легочной функции с оценкой параметров бронхиальной проходимости и легочной гиперинфляции на фоне метахолиновой провокации выявил существенные различия у больных БА и ХОБЛ. В частности, критическое уменьшение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ сопровождалось значительным увеличением остаточного объема легких и не способствовало изменению величины сопротивления ДП в отличие от пациентов с БА, демонстрирующих уменьшение легочных объемов, пропорциональное значительному увеличению показателей сопротивления ($p < 0,01$) [42].

Поскольку сокращение гладкой мускулатуры бронхов является важнейшим компонентом бронхоконстрикции, участию гладкомышечных клеток в механизмах БГР уделяется большое внимание. Повышенная сократимость может быть обусловлена увеличением скорости сокращения и/или количества гладкомышечных клеток, увеличивающих толщину стенки ДП. Объем мускулатуры малых ДП существенно возрастает у больных ХОБЛ, что приводит к значительному сужению просвета бронхиол. Кроме того, высказывается предположение о продукции провоспалительных медиаторов гладкомышечными клетками, усиливающими их сократимость [43]. Изучение сократимости гладкой мускулатуры свидетельствует о более сильных изометрических силах зоны малых ДП у больных ХОБЛ в сравнении с сократительной способностью бронхиол у лиц, не страдающих этим заболеванием [44]. Наряду с выраженной дисфункцией гладкой мускулатуры ДП ряд авторов выявили взаимосвязь между развитием БГР и структурными изменениями паренхимы, сопровождающимися снижением эластичности легких и ремоделированием зоны малых ДП у больных ХОБЛ [45–47].

В литературе представлены единичные исследования по определению генетической предрасположенности к гиперреактивности ДП [29]. У больных БА идентифицировано несколько генов, ассоциированных с повышением бронхиальной реактивности [48, 49]. При ХОБЛ генетическая основа для формирования БГР в настоящее время не представлена. Вместе с тем исследование группы российских ученых демонстрирует генотипическую гетерогенность ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов, в частности было показано, что уровень экспрессии генов M_3 -холинорецепторов в бронхиальном дереве у больных со среднетяжелой ХОБЛ при наличии БГР достоверно выше, чем у аналогичных больных, но не имеющих БГР ($p < 0,05$) [50]. Эти данные позволяют предположить, что генетической детерминантой фенотипа ХОБЛ с БГР является высокий уровень экспрессии M_3 -холинорецепторов, что в свою очередь может определять особенности терапевтического ответа в данной группе больных ХОБЛ. Более ранние исследования, посвященные изучению активности холинорецепторов в бронхиальных биоптатах у больных БА и ХОБЛ, по-

сле индукции бронхоконстрикции не выявили функциональной динамики M_3 -холинорецепторов при этих заболеваниях [51, 52].

Возможные многокомпонентные механизмы БГР при ХОБЛ в обобщенном виде представлены на рисунке [29].

Влияние терапии на бронхиальную гиперреактивность у больных хронической обструктивной болезнью легких

Фенотипический вариант ХОБЛ с БГР характеризуется более ранним развитием и тяжелым течением, частыми обострениями и быстро прогрессирующими обструктивными нарушениями, что в конечном счете обуславливает и более высокую смертность в этой группе больных [14]. В связи с этим БГР при ХОБЛ представляется чрезвычайно важной терапевтической мишенью. Препаратами выбора для пациентов с ХОБЛ являются на сегодняшний день бронходилататоры в качестве монотерапии или в комбинации с ингаляционными стероидами [19]. Вместе с тем в литературе представлены единичные исследования, оценивающие влияние фармакотерапии на БГР у больных ХОБЛ.

Неоднократно показано, что степень БГР у больных БА является предиктором ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), тогда как при ХОБЛ немногочисленные результаты эффективности этой терапии в отношении БГР весьма противоречивы. В ряде исследований не прослеживается положительного влияния ИГКС на выраженность БГР у больных ХОБЛ [53, 54]. В последние годы появляются данные о терапевтической эффективности ИГКС у больных ХОБЛ, имеющих гиперреактивность ДП. Так, результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 101 больного со среднетяжелой ХОБЛ свидетельствуют о значительном снижении БГР ($p = 0,036$) по сравнению с группой плацебо уже через 6 мес монотерапии флутиказона пропионатом в дозе 1000 мкг/сут и комбинацией его с сальметеролом и сохранением положительного эффекта к 30-му месяцу терапии. Наряду со снижением показателей БГР продемонстрировано достоверное уменьшение количества клеток воспаления: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и тучных клеток ($p \leq 0,039$). При этом авторы не отмечают достоверных различий по динамике показателей БГР и цитологической характеристике воспаления между больными ХОБЛ, получающими комбинированную терапию и монотерапию флутиказона пропионатом, однако прирост значения $ОФВ_1$ на фоне сальметерола был несколько выше [38].

Данные другого исследования БГР у больных ХОБЛ позволили авторам рассмотреть результаты ингаляционного теста с маннитолом в качестве предиктора эффективности терапии ИГКС. Так, у 7 (23%) из 30 больных ХОБЛ с выявленной БГР при проведении теста с маннитолом через 3 мес лечения ИГКС отмечены прирост добронходилатационной величины $ОФВ_1$ в среднем на 12%, а также значительное улучшение показателей качества жизни ($p = 0,001$), тогда как у больных без БГР подобной динамики не прослеживалось [55].

Усиление вагусного влияния на фоне бронхолегочного воспаления, опосредованное активацией ацетилхолином M -рецепторов гладкой мускулатуры, способствует бронхоконстрикторному ответу и развитию гиперреактивности ДП. Кроме того, парасимпатическая активация является доминирующим компонентом обратимой бронхиальной обструкции при ХОБЛ [31]. В связи

с этим назначение антихолинергических препаратов при бронхообструктивных заболеваниях, характеризующихся повышенным холинергическим тонусом, рассматривается как патогенетически обоснованная терапия [56, 57], в частности у больных БА ингаляция 10 мкг тиотропия вызвала снижение показателей БГР, о чем свидетельствовало увеличение провокационной концентрации (PC_{20}) метахолина более чем в 2 раза, тогда как увеличение дозы тиотропия до 40 мкг сопровождалось возрастанием провокационной концентрации в 7 раз [56]. При этом протективный эффект сохранялся на протяжении 48 ч. Результаты экспериментальных исследований также подтверждают бронхопротективный эффект антихолинергических препаратов. Так, использование антагонистов M_3 -холинорецепторов у мышей сопровождалось существенным снижением степени гиперчувствительности ДП и уровня биомаркеров воспаления в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [58]. Результаты наших исследований по оценке влияния терапии тиотропием на БГР у больных ХОБЛ демонстрируют значительное снижение показателей бронхиальной реактивности в клинических условиях. Важным для клиники представляется тот факт, что снижение показателей БГР или, другими словами, протективный эффект тиотропия, регистрируемый в «острой» пробе, сохранялся при его ежедневном применении по меньшей мере в течение 6 мес, т. е. на протяжении всего лечебного периода [59].

Агонисты β_2 -адренорецепторов назначают практически всем пациентам с БА и ХОБЛ. Вместе с тем в настоящее время представлены многочисленные исследования, свидетельствующие о снижении бронходилатационного эффекта, усилении реактивности ДП, а также снижении контроля заболевания и повышении летальности у больных БА при длительном применении бронхолитиков этого класса [60—63]. В ряде исследований, в частности, установлен выраженный бронхопротективный эффект первых доз агонистов β_2 -адренорецепторов, демонстрирующий повышение провокационных концентраций метахолина или гистамина, однако уже через 1—3 нед регулярного применения симпатомиметиков показатели БГР возвращаются к исходным значениям или даже возрастают [63—65]. Эти данные еще раз подтверждают неприемлемость монотерапии у больных БА, однако при ХОБЛ исследования, оценивающие дол-

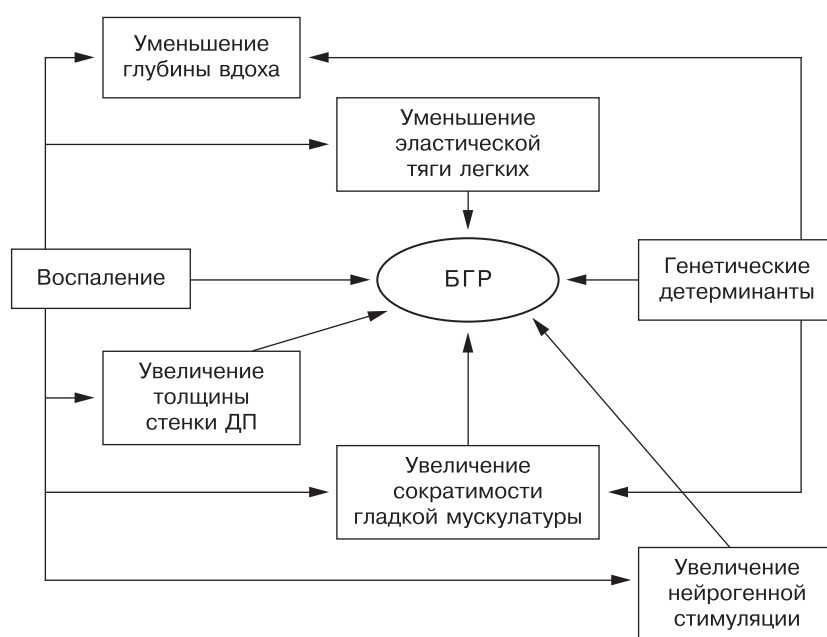


Рис. 1. Потенциальные механизмы БГР при ХОБЛ [29].

госрочное влияние агонистов β_2 -адренорецепторов на БГР, не представлены.

Заключение

Бронхиальная гиперреактивность имеет место у значительной части пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и не только ассоциируется с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, но и рассматривается в качестве патогенетической и фенотипической характеристики заболевания, обуславливающей вариабельность клинических проявлений и особенностей терапевтического ответа. Являясь независимым фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких, гиперреактивность дыхательных путей ассоциируется с быстро прогресси-

рующими обструктивными нарушениями, что в конечном счете обуславливает и более высокую смертность в этой группе больных. Вместе с тем клиническая оценка больного хронической обструктивной болезнью легких до настоящего времени не включает исследование реактивности бронхов, соответственно вклад бронхиальной гиперреактивности в патогенез, варианты клинических проявлений и исходы хронической обструктивной болезни легких в практической пульмонологии не учитываются. Таким образом, изучение бронхиальной гиперреактивности при хронической обструктивной болезни легких имеет важное клинико-прогностическое значение, а также может повлиять на терапевтические и профилактические подходы к этому заболеванию.

Сведения об авторах:

Трофименко Ирина Николаевна — канд. мед. наук, ассистент каф. клинической аллергологии и пульмонологии; e-mail: tin11@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Grootendorst D. C., Rabe K. F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 77—87.
2. Колосов В. П., Перельман Ю. М., Гельцер Б. И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука; 2006.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. www.ginasthma.org.
4. Barnes P. J. Mechanisms in COPD. Differences from asthma. *Chest* 2000; 117: 10—4.
5. Айсанов З. Р., Калманова Е. Н. Исследование респираторной функции при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А. Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008: 217—30.
6. Postma D. S., Kerstjens H. A. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 187—92.
7. Kanner R. E., Connett J. E., Altose M. D. et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. *The Lung Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 956—61.
8. Yang S. C., Lin B. Y. Comparison of airway hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Chang Gung Med. J.* 2010; 33: 515—23.
9. Трофименко И. Н., Черняк Б. А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2011; 4: 49—53.
10. Brutsche M. H., Downs S. H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax.* 2006; 61: 671—7.
11. Xu X., Rijcken B., Schouten J. P. et al. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet.* 1997; 350: 1431—4.
12. De Marco R., Accordini S., Marcon A. et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 891—7.
13. Tashkin D. P., Altose M. D., Connett J. E. et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *The Lung Health Study Research Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1802—11.
14. Hespers J. J., Postma D. S., Rijcken B. et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000; 356: 1313—7.
15. McKenzie R., Burton M. D., Royce S. G. et al. Age and sex influences on airway hyperresponsiveness. *J. Asthma.* 2010; 47 (6): 651—4.
16. Curjuric I., Zemp E., Dratva J. et al. Determinants of change in airway reactivity over 11 years in the SAPALDIA population study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 492—500.
17. Stolz D., Anderson S. D., Gysin C. et al. Airway reactivity to inhaled mannitol in cigarette smokers: a longitudinal study. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1470—6.
18. Wise R. A., Kanner R. E., Lindgren P. et al. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study. *Chest.* 2003; 124: 449—58.
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. www.goldcopd.org.
20. Willemse B. W., Postma D. S., Timens W. et al. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (3): 464—76.
21. Buczek G. B., Day A., Vanderdoelen J. L. et al. Effects of cigarette smoking and short-term smoking cessation on airway responsiveness to inhaled methacholine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129 (1): 12—4.
22. Israel R. H., Ossip-Klein D. J., Poe R. H. et al. Bronchial provocation tests before and after cessation of smoking. *Respiration* 1988; 54 (4): 247—54.
23. Willemse B. W., ten Hacken N. H., Rutgers B. et al. Smoking cessation improves both direct and indirect airway hyperresponsiveness in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (3): 391—6.
24. Sparrow D., O'Connor G., Rosner S. D. et al. Predictors of longitudinal change in methacholine responsiveness among middle-aged and older men: the Normative Aging Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 376—81.
25. Torok S. S., Leuppi J. D. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss. Med. Wkly.* 2007; 137: 385—91.
26. Lancas T., Kasahara D. I., Gross J. L. et al. Cholinergic hyperresponsiveness of peripheral lung parenchyma in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011; 82: 177—84.
27. James A. L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 134—55.
28. Joos G. F., O'Connor B., Anderson S. D. et al. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050—68.
29. Scichilone N., Battaglia S., La Sala A. et al. Clinical implications of airway hyper-responsiveness in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1 (1): 49—60.
30. Fisher J. T., Vincent S. G., Gomeza J. et al. Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M2 or M3 muscarinic acetylcholine receptors. *FASEB J.* 2004; 18 (6): 711—3.
31. Belmonte K. E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 297—304.
32. Kohlhaufl M., Brand P., Scheuch G. et al. Increased fine particle deposition in women with asymptomatic nonspecific airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 902—6.
33. Betz R., Kohlhaufl M., Kassner G. et al. Increased sputum IL-8 and IL-5 in asymptomatic nonspecific airway hyperresponsiveness. *Lung.* 2001; 179: 119—33.
34. Трофименко И. Н., Батунова Е. В., Черняк Б. А. Взаимосвязь бронхиальной гиперреактивности и воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 6: 51—54.
35. Donaldson G. C., Seemungal T., Jeffries D. J. et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (4): 844—9.
36. Giesbrecht G. G. The respiratory system in a cold environment. *Aviat Spase Environ. Med.* 1995; 66 (9): 890—902.
37. Kostikas K., Koutsoubou S., Karamanis T. et al. Isocapnic cold air challenge in patients with COPD: are there any predisposing factors? *COPD.* 2008; 5 (3): 171—6.

38. **Lapperre T. S., Snoeck-Stroband J. B., Gosman M. M. E.** et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 517—27.
39. **Sundblad B. M., Larsson K.** Effect of deep inhalations after a bronchial methacholine provocation in asthmatic and non-asthmatic subjects. *Respir. Med.* 2002; 96: 477—81.
40. **Jackson A. C., Murphy M. M., Rassulo J.** et al. Deep breath reversal and exponential return of methacholine-induced obstruction in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 137—42.
41. **Scichilone N., La Sala A., Bellia M.** et al. The airway response to deep inspirations decreases with COPD severity and is associated with airway distensibility assessed by computed tomography. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105 (3): 832—8.
42. **Walker P. P., Hadcroft J., Costello R. W.** et al. Lung function changes following methacholine inhalation in COPD. *Respir. Med.* 2009; 103 (4): 535—41.
43. **Howarth P. H., Knox A. J., Amrani Y.** et al. Synthetic responses in airway smooth muscle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 32—50.
44. **De Jongste J. C., Mons H., Block R.** et al. Increased in vitro histamine responses in human small airways smooth muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 549—53.
45. **Jeffery P.** Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 28—38.
46. **Opazo-Saez A. M., Seow C. Y., Pare P. D.** Peripheral airway smooth muscle mechanics in obstructive airways disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 910—7.
47. **Verhoeven G. T., Verbraak A. F., Boerevan der Straat S.** et al. Influence of lung parenchymal destruction on the different indexes of the methacholine dose-response curve in COPD patients. *Chest.* 2000; 117: 984—90.
48. **Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N.** et al. Mutations in the gene encoding for the beta2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993; 8 (3): 334—9.
49. **Koppelman G. H., Meyers D. A., Howard T. D.** et al. Identification of PCDH1 as a Novel Susceptibility Gene for Bronchial Hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (10): 929—35.
50. **Selivanova P. A., Kulikov E. S., Kozina O. V.** et al. Differential expression of the β_2 -adrenoreceptor and M₃-cholinoreceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 39—43.
51. **Whicker S. D., Armour C. L., Black J. L.** Responsiveness of bronchial smooth muscle from asthmatic patients to relaxant and contractile agonists. *Pulm. Pharmacol.* 1988; 1: 25—31.
52. **Van Koppen C. J., Rodrigues De Miranda J. F., Beld A. J.** et al. Muscarinic receptor sensitivity in airway smooth muscle of patients with obstructive airway disease. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1988; 295: 238—44.
53. **Weir D. C., Bale G. A., Bright P.** et al. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (2): 125—8.
54. **Verhoeven G. T., Hegmans J. P., Mulder P. G.** et al. Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. *Thorax.* 2002; 57: 694—700.
55. **Leuppi J. D., Tandjung R., Anderson S. D.** et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 83—8.
56. **O'Connor B. J., Towse L. J., Barnes P. J.** Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 876—80.
57. **Gosens R., Zaagsma J., Meurs H.** et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7 (1): 73.
58. **Caο R., Dong X. W., Jiang J. X.** et al. M (3) muscarinic receptor antagonist bencycloquidum bromide attenuates allergic airway inflammation, hyperresponsiveness and remodeling in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 655: 83—90.
59. **Черняк Б. А., Трофименко И. Н.** Влияние терапии тиотропиумом на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ. *Пульмонология.* 2012; 2: 46—51.
60. **Beasley R., Pearce N., Crane J., Burgess C.** Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 18—30.
61. **Nelson H. S., Weiss S. T., Bleeker E. R.** et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129: 15—26.
62. **Nino G., Hu A., Grunstein J. S.** et al. Mechanism regulating proasthmatic effects of prolonged homologous β_2 -adrenergic receptor desensitization in airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 297 (4): 746—57.
63. **Lommatzsch M., Lindner Y., Edner A.** et al. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax.* 2009; 64 (9): 763—9.
64. **Read J. R., Boston R. C., Abraham G.** et al. Effect of prolonged administration of clenbuterol on airway reactivity and sweating in horses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.* 2012; 73 (1): 140—5.
65. **Haney S., Hancox R. J.** Tolerance to bronchodilation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2005; 6 (1): 107.

Поступила 04.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.273.55.015.2:615.243.4].015.4

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И КЛОПИДОГРЕЛЯ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИЕМЕ

И. В. Маев¹, А. А. Самсонов¹, В. А. Годило-Годлевский², Д. Н. Андреев¹, Д. Т. Дичева¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России; ²Управление медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД России

В современной клинической практике большое внимание уделяют профилю взаимодействия лекарственных препаратов, и ингибиторы протонной помпы (ИПП) не являются исключением. Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми и кислотозависимыми заболеваниями привела к необходимости широкого применения антиагрегантной и антисекреторной терапии. Антиагрегантная терапия представлена довольно большим спектром препаратов, однако самыми широко применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель. При этом наиболее перспективным является комбинированная антиагрегантная терапия с использованием средств, имеющих разные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, за счет чего можно добиться синергического антитромбоцитарного эффекта. В рамках комбинированной антитромбоцитарной терапии наиболее изучаемым из вариантов является комбинация АСК с клопидогрелем, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТ). В соответствии с действующим консенсусом для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании ДАТ рекомендован прием ИПП, однако в исследованиях последних лет нередко упоминается, что одновременное использование ИПП и клопидогреля способствует в перспективе