

Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Несмотря на разнообразие клинических проявлений бронхиальной астмы и клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой данной патологии является воспаление дыхательных путей. Помимо воспалительной реакции, в бронхиальной стенке выявляются характерные структурные изменения, которые рассматриваются как процесс ремоделирования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, факторы роста, дети.

T.R. Stroykova, V.I. Griganov

THE PROBLEM OF CHRONIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Alongside with variety of clinical manifestations of bronchial asthma and cells involved in the disease pathogenesis there is the significant feature of such pathology-inflammation of respiratory ways. In addition to inflammatory reaction there are characteristic structural changes in the bronchial wall which show the process of remodeling.

Key words: bronchial asthma, inflammation, growth factors, children.

Вопрос хронического воспаления всегда актуален и бесспорно современен, несмотря на всестороннюю изученность. Научные достижения в изучении аллергического воспаления при бронхиальной астме (БА) масштабны [12], однако исследования хронического воспалительного процесса в бронхиальной стенке на фоне различной базисной терапии, в том числе и длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) продолжаются до настоящего момента [1]. У детей такие исследования малочисленны [4].

В упрощенном виде патогенез бронхиальной астмы можно представить как комбинацию двух основополагающих механизмов: хронического воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. Вследствие инициирования различными механизмами возникает хроническое воспаление дыхательных путей (отек, вазодилатация, клеточная инфильтрация, увеличение слизистых желез и мышечной массы бронхов) и действия множества медиаторов воспаления [9].

Воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме – комплексный процесс, который начинается с повреждения эпителия, нарушения мукоцилиарного клиренса и последующего взаимодействия первичных, вторичных эффекторных клеток и их медиаторов [13]. Воспалительный процесс захватывает все слои бронхиальной стенки: эпителий, базальную мембрану, сосуды и гладкую мускулатуру [5].

В основном поражаются крупные, средние и мелкие бронхи, локализованные после 7-8-й генерации бронхиального дерева, составляющих около 80% легочной поверхности. Периферические дыхательные пути при этом являются важнейшим компонентом гиперреактивности [10]. Морфологические данные показывают, что при БА имеющееся выраженное воспаление мелких бронхов (диаметром менее 2 мм) в большей степени, чем крупных, – главное проявление патогенеза заболевания [6].

Закономерный характер развития воспаления при бронхиальной астме в большей степени обусловлен медиаторами воспаления. Они высвобождаются из первичных клеток: тучные, эпителиальные, макрофаги. Первичные эффекторные клетки вызывают изменения после контакта с аллергеном. Тучные клетки не играют основной роли в хроническом воспалении, но их роль важна в формировании немедленной реакции на введение аллергена. Альвеолярным макрофагам (АМ) и их медиаторам придается большое значение в развитии хронического воспаления по сравнению с тучными клетками [17]. Активность АМ, в отличие от последних, не подавляется симпатомиметиками, поэтому необходим длительный прием ИГКС. Клетки эпителия бронхов также высвобождают медиаторы, прежде всего метаболиты арахидоновой кислоты. Вторичные (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты) клетки воспаления мигрируют в просвет дыхательных путей [15]. Воспалительные медиаторы высвобождаются не только из воспалительных клеток, но и из структурных клеток дыхательных путей (эпителия и эндотелия, фибробластов, клеток гладких мышц бронхов), меняющих свой фенотип (становятся медиаторпродуцирующими клетками). Воздействие медиаторов приводит к токсическому воздействию на окружающие ткани (с их локальным повреждением), развитию спазма гладких мышц, повышению проницаемости эпителия, отеку и гипердискринии [21]. Медиаторы могут действовать прямо на гладкие мышцы бронхов или опосредованно за счет стимуляции афферентных нервов в дыхательных путях.

Таким образом, клетки воспаления и их медиаторы, локализованные в зоне действия аллергена, формируют воспалительную реакцию в бронхиальной стенке. Доминирующим при бронхиальной астме является эозинофильный тип воспаления [24].

В патогенезе бронхиальной астмы роль эозинофилов весьма велика. Воспаление при бронхиальной астме характеризуется миграцией эозинофилов из периферической крови в дыхательные пути (в норме их там нет), где они скапливаются в высоких концентрациях и стимулируют воспаление. Так, эозинофилы могут выделять широкий спектр цитокинов, прежде всего ИЛ-2, 3, 4, 6, 10, 12, трансформирующего фактора роста (ответственный за увеличение гладкомышечных клеток), ФНО- α , липидные медиаторы (ЛТВ4, LTC4) [20]. Эозинофилы стимулируют не только повреждение тканей, изменения в сенсibilизированных дыхательных путях, но и влияют на иммунорегулирующие механизмы [17].

В поздней реакции на аллерген и прогрессировании бронхиальной астмы важная роль отводится Т-лимфоцитам (выделяющим цитокины, управляющие активностью других клеток), они – центральное звено в каскаде воспалительных реакций при БА. Происходит перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь (переключение синтеза В-лимфоцитами IgM и IgG на синтез IgE), когда активация антигенспецифичных Т-лимфоцитов может идти и в отсутствие антигена (аллергена), являясь иммунопатологической основой болезни. Активированные Th2-клетки секретируют ИЛ-4, 5, 6, 10, 13 (ответственные за развитие гиперреактивности бронхов) и большое число факторов роста, способствующих привлечению и активации тучных клеток, эозинофилов [20]. Последние в свою очередь способствуют гиперреактивности дыхательных путей и их обструкции. Известно, что при длительном течении БА возникают нарушения морфологических и функциональных свойств клеток дыхательных путей [7]. Данный процесс известен под термином «ремоделирование» (РМ). РМ – гетерогенный процесс, который приводит к нарушению биофизических закономерностей, а именно ключевого момента, определяющего сокращение гладкомышечных клеток при воздействии различных биологически активных веществ, в том числе факторов роста [23]. Процессы РМ у детей изучены недостаточно, факторы роста, имеющие отношения к данному процессу, также плохо изучены [4].

Факторы роста, продуцируемые макрофагами, лимфоцитами, тромбоцитами, фибробластами и другими клетками, играют важную роль в зоне воспаления. К ним относятся: факторы роста эпидермиса (стимулятор пролиферации и созревания эпителия, стимулятор ангиогенеза); трансформирующий фактор роста (стимулятор ангиогенеза, хемоаттрактант фибробластов, стимулятор синтеза коллагена, фибронектина, ангиогенеза, ингибитор протеолиза); тромбоцитарный фактор роста (стимулятор миграции, пролиферации и синтеза белка в клетках-мишенях, обладает провоспалительным эффектом), фактор роста эндотелиоцитов; фактор роста фибробластов кислый и основной (стимуляторы пролиферации всех клеток сосудистой стенки); колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный и макрофагальный стимуляторы дифференцировки, пролиферации и функциональной активности клеток гранулоцитарного и моноцитарного ряда) [8]. Цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7), продуцируемые Т- и В-лимфоцитами, мононуклеарами, тучными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами, обеспечивают хемотаксис, фиброгенез, ингибируют апоптоз, стимулируют процессы пролиферации в очаге воспаления. Ингибиторами роста для некоторых клеток служат те же цитокины, которые стимулируют пролиферацию – это ФНО, трансформирующий фактор роста [25].

Широкий спектр эффектов обнаружен у фактора роста нервной ткани, который участвует в превращении фибробластов в миофибробласты, индуцирует выделение трансформирующего фактора, ИЛ-4, ИЛ-13, продукцию фибробластами коллагена I типа, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, то есть влияет на ангиогенез, сенсорную иннервацию дыхательных путей. Ростовые факторы, взаимодействуя с рецепторами на клетках-мишенях, могут непосредственно стимулировать синтез ДНК в клетках или подготавливать внутриклеточные рецепторы и ферменты к митотической деятельности [22].

Гиперреактивность дыхательных путей связана с развитием позднего астматического ответа (при воздействии разных экзо-, эндогенных стимулов, вызывающих бронхоспазм: холодный воздух, диоксид серы, тесты с ацетилхолином или гистамином) и отражает повышенный ответ бронхиального дерева. У пациентов с бронхиальной астмой калибр бронхиального дерева изменяется в течение дня и в различные дни с появлением симптоматики данного заболевания [3].

В основе механизмов гиперреактивности дыхательных путей так же лежит дисбаланс в вегетативной (автономной) нервной системе – повышение активности: холинергической нервной системы и альфа-адренорецепторов (что позволяет им доминировать, приводя к бронхоконстрикции) на фоне снижения активности адренергических бронходилататорных систем. Последнее обусловлено снижением активности адренорецепторов, их числа или «плохой» регуляции их функции (после воздействия воздушных раздражителей в больших дозах или вирусной инфекции) на фоне неизменной активности холинергических рецепторов, что и приводит к блокаде бета-адренорецепторов [16].

На сегодняшний момент убедительно доказано, что в формировании воспалительного процесса в бронхах большое значение имеют нейрогенные механизмы с участием нейропептидов. При этом, помимо классических холинергических и адренергических механизмов иннервации дыхательных путей, описан и оправдано привлекает к себе внимание неадренергический-нехолинергический (НАНХ) путь иннервации бронхов. Эта автономная нервная система легких состоит из неадренергических тормозящих нервов, вызывающих при стимуляции бронходилатацию, и нехолинергических активирующих нервов, вызывающих бронхоспазм. НАНХ-волокна выделяют такие нейропептиды как субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид. В частности, субстанция Р оказывает прямое действие на сосуды и увеличивает их проницаемость, что

не ингибируется антигистаминными препаратами. Нейрогенное воспаление с участием нейропептидов может сопровождать и усугублять имеющееся аллергическое воспаление [14].

Изменения микроциркуляции при ремоделировании связаны с тремя механизмами: ангиогенезом, расширением сосудов и повышением их проницаемости. В процессе неоваскуляризации принимает участие сосудистый эндотелиальный фактор, ангиопоэтин-1, а также, что важно отметить, гепарин, являющийся основным гликозаминогликаном гранул тучных клеток, обладающий проангиогенной активностью. Новообразованные при ремоделировании сосуды дыхательных путей обладают нестабильностью, что может способствовать еще больше возрастанию сосудистой проницаемости [9].

В биоптатах бронхов у больных с БА практически всегда отмечаются признаки структурной перестройки, но не всегда обнаруженные признаки ремоделирования бронхов обнаруживают себя клинически. Имеются данные, что структурные изменения бронхов, имеющиеся при ремоделинге, встречаются у пациентов, не страдающих БА при наличии у них только гиперреактивности бронхов (БГР). В некоторых исследованиях отмечено, что в биоптатах бронхов у детей младшего возраста, у которых имеет место бронхиальная гиперреактивность (до манифестации БА), происходит формирование субэпителиального фиброза [5].

Субэпителиальный фиброз связан с преимущественным накоплением в ретикулярной пластинке экстрацеллюлярного матрикса: фибронектина, различных видов коллагена, что, по-видимому, и определяет развитие гиперреактивности дыхательных путей. Однако, по мнению других ученых, процесс ремоделирования может приводить к снижению БГР за счет развития соединительной ткани, что увеличивает их ригидность [2].

Высокая концентрация аденозина является индикатором гипоксических и воспалительных реакций. В этом случае основная функция аденозина состоит в снижении степени поражения тканей и их восстановлении посредством повышения уровня кислорода, снижения воспаления и стимуляции развития кровеносных сосудов. Однако, несмотря на действенность аденозина в качестве внутреннего противовоспалительного регулятора, хроническое повышение его концентрации может инициировать воспалительную реакцию.

Участие аденозина в патогенезе, появлении и поддержании хронической воспалительной реакции дыхательных путей при астме вызывает огромный интерес. Исследования на мышцах с генетической делецией аденозиндезаминазы и увеличенным уровнем интерлейкина-13 показали, что повышенный уровень аденозина индуцирует сильную воспалительную реакцию в легких и изменение тканей дыхательных путей (фиброз, эмфиземоподобные поражения) [18]. Чрезмерная экспрессия аденозина повышает выработку молекул, поддерживающих прогресс воспаления, запуская тем самым механизм аденозин-опосредованной амплификации воспалительных процессов дыхательных путей, приводящий к их структурным изменениям. При бронхиальной астме у детей имеет место нарушение процессов перемещения кальция в иммунокомпетентных клетках, образование и выход из клеток медиаторов аллергии и возникновение в этой связи клинических проявлений заболевания. Показано существенное усиление перемещения мембраносвязанного кальция в лимфоцитах периферической крови *in vitro* под воздействием неспецифической (конканавалин А) стимуляции клеток у детей, больных атопической астмой. Этот феномен наблюдался при различной тяжести и в различные периоды заболевания. У больных бронхиальной астмой отмечено увеличение числа лимфоцитов, связывающих комплекс кальций-хлортетрациклин (хлортетрациклин – индикатор кальция), что объяснялось повышенным содержанием катиона в мембране иммунокомпетентных клеток [19]. Вторичная недостаточность антиоксидантных ферментов, выявляющаяся при бронхиальной астме, может приводить к увеличению уровня свободных радикалов, образующихся в процессе НАДФ оксидазного пути метаболизма кислорода [2]. Кроме прямого повреждающего действия на клетки тканей дыхательных путей, радикалы кислорода, по-видимому, способны индуцировать секрецию хемокинов, что приводит к усилению инфильтративного компонента воспаления [11].

Таким образом, процесс хронического воспаления лежит в основе основной стратегии лечения бронхиальной астмы. А изученные структурно-морфологические изменения дыхательных путей позволяют разрабатывать новые патогенетические подходы к лечению данного заболевания и достижению эффективного контроля над ним.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 6-11.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76-84.
3. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г. [и др.]. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 4. – С. 14-16.
4. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 1-5.
5. Пыцкий В.И. Взгляд на бронхиальную астму и атопию // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 36-43.

6. Силютин А.А. Вклад клеточных факторов в сосудистое ремоделирование слизистой оболочки бронхов // Материалы международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова / под ред. академика РАМН В.В. Новицкого, член. корр. РАМН Л.М. Огородовой. – Томск, 2010. – 54 с.
7. Фисенко В. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств // Врач. – 2007. – № 1. – С. 17-18.
8. Фисенко В., Чичкова Н. Принципы действия глюкокортикостероидов при бронхиальной астме // Врач. – 2006. – № 2. – С. 52-57.
9. Фисенко В., Чичкова Н. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14-20.
10. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов – фактор предрасположенности к бронхообструктивным заболеваниям у детей // Педиатрия. – 2008. – № 4. – С. 116-119.
11. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 5-9.
12. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2008. – 160 с.
13. Чучалин А.Г. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – 51 с.
14. Эюбова А.А., Аллахвердиева Л.И., Султанова Н.Г. Роль нейропептидов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунология. – № 5, – С. 290-292.
15. Beckett P.A., Howarth P.H. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 163-174.
16. Black J.L., Roth M., Lee J. [et al.]. Mechanism of airway remodelling. Airway smooth muscle // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 563-566.
17. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. [et al.]. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1720-1745.
18. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signaling to airway remodelling in chronic asthma // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 208-229.
19. Chetta A., Zanini A., Foresi A. [et al.]. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1437-1442.
20. Crivellatto E., Ribatti D. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation // Current Drug Targets — Inflammation & Allergy. – 2005. – Vol. 4. – P. 9-11.
21. Elias J.A. Airway remodelling in asthma. Unanswered questions // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 168-171.
22. Frossard N., Freund V., Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 500. – P. 453-460.
23. Homer R.J., Elias J.A. Airway remodelling in asthma: therapeutical implications of mechanisms // Physiology. – 2005. – Vol. 20. – P. 28-35.
24. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 477-482.
25. Redington A.E. Fibrosis and airway remodelling // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, Suppl. 1 – P. 42-45

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.