

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

БАБАДЖАН В.Д., КРАВЧУН П.Г., НАЗАРЕНКО О.П., ДЕЛЄВСЬКА В.Ю.

Харківський національний медичний університет,
Київська медична академія післядипломної освіти

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запалення дихальних шляхів за участі великої кількості клітин та факторів імунної системи. БА відноситься до одного з найпоширеніших захворювань людини в усіх вікових групах. Особливо різке зростання захворюваності астмою сталося в другій половині ХХ століття. У 2000 році число хворих астмою у всьому світі дорівнювало приблизно 160 млн чоловік, а нині ця цифра досягла 300 млн [3,5,12].

Патологічний процес БА включає: запалення дихальних шляхів; гіперреактивність бронхів, оборотну та фіксовану бронхіальну обструкцію [4,10].

Основні сприяючі чинники розвитку бронхіальної астми:

Спадковість. Передбачається полігенний тип спадкового наслідування схильності до бронхіальної астми. Якщо один батько хворий на БА, то вірогідність розвитку цього захворювання у дитини складає 20-30%, а якщо обидва батьки хворі на БА - до 75%. Атопія, здатність організму до вироблення підвищеної кількості IgE у відповідь на дію алергенів та гіперреактивність бронхів до стимулів індиферентних для здорових осіб знаходяться під генетичним контролем і передається у спадок. Генетичними маркерами схильності до бронхіальної астми вважають деякі HLA-антигени: А-2, В-5, В-7, В-8, В-13, В-21, В-35, DR-5 [8].

Деякі практично здорові особи мають біологічні дефекти - клінічно не проявляючи себе порушення функціонування різних органів і систем на субклітинному, клітинному та органному рівнях (наприклад, зниження активності адренорецепторів, нестабільність опастистих клітин, гіперреактивність бронхів, порушення системи місцевого бронхопальмональної захисту, дефекти функціонування імунної, нервової, ендокринної систем). Люди, що мають біологічні дефекти, залишаються здоровими завдяки збереженню компенсації цих дефектів. Але під впливом різних причин (інфекції, контакт з алергенами, нервово-психічний стрес та інш.) відбувається клінічна маніфестація цих дефектів і розвивається БА [6].

Причинні (провокуючі) чинники.

Під впливом причинних чинників відбувається реалізація сприяючих чинників, у тому числі і біологічних дефектів, і розвивається БА [6].

Алергени. Більшість алергенів, що викликають БА, - це аероалергени: пилокві алергени, побутові алергени (передусім, кліщі домашнього пилу), епідермальні алергени (частки епідермісу, лупи, шерсті тварин), алергени комах та грибокві алергени. Також виділяють лікарські, харчові і професійні алергени [8].

Лікарські засоби і хімічні сполуки.

– *Медикаментозна алергія.* Ряд лікарських препаратів викликає розвиток БА по механізми гіперчутливості негайного типу (лікарська алергія). Це передусім антибіотики групи пеніциліну (амоксицилін), тетрацикліну, цефалоспоринів, похідні нітрофурана, імуноглобуліни та ін.

– *Псевдоалергія* – це бронхоспастичний синдром, обумовлений не алергією, а одним з наступних механізмів: порушення обміну арахідонової кислоти при прийомі НПЗП – аспіринова астма; вивільнення гістаміну з опастистих клітин не імунним шляхом (міорелаксанти, опіати, поліглюкін, гемодез, рентгеноконтрастні речовини) [5].

– *Бронхоспастичний ефект* як прояв основної фармакологічної активності препарату може виникнути при лікуванні бета-адреноблокаторами та холіноміметиками (прозерин) [8].

Інфекція. Вірусні інфекції провокують напад БА набагато частіше, ніж бактерійні інфекції. Найбільш поширені збудники – віруси парагрипу і респіраторний синцитіальний вірус, риновіруси і вірус грипу. Патогенез, ймовірно, зводиться до підвищення реактивності бронхів і секреції цитокінів Т-лімфоцитами, що призводить до посилення запальної інфільтрації слизової оболонки [7].

Забруднення повітря. Речовини що провокують напад бронхіальної астми – озон, двоокис сірки, метали, продукти неповного згорання бензину, пил, тютюновий дим. Механізми впливу на дихальні шляхи поллютантів: активація рецепторів дихальних шляхів; ушкодження рецепторів епітелію і підвищення проникності епітеліального шару бронхів, стимуляція неспецифічної дегрануляції опастистих клітин [6].

Фізичне навантаження. Фізичне навантаження може спровокувати напад у будь-якого хворого БА, але у деяких з них упродовж якогось часу воно служить єдиним провокуючим чинником (астма фізичного зусилля). Механізми розвитку бронхообструкції у схильних осіб: актива-

ція рецепторів блукаючого нерва і підвищення його тону; дегрануляція опасистих клітин з виділенням медіаторів, що викликають спазм і запалення слизової оболонки бронхів [6].

Професійні шкідливості можуть приводити до виникнення професійної БА, наприклад у працівників фармацевтичної галузі при виробництві антибіотиків, вітамінів та інш [4].

Імуно-патогенетичні концепції розвитку БА

В основі патогенезу БА лежить хронічне персистуюче запалення дихальних шляхів, що є причиною розвитку як гіперчутливості дихальних шляхів до різноманітних алергенів та неспецифічних подразників, так і механізмів бронхіальної обструкції. У значної частини хворих БА зміна реактивності і чутливості бронхів відбувається в результаті алергічної реакції в бронхіальному дереві. При бронхіальній астмі розвиваються в основному алергічні реакції I, III і IV типів (по Cell і Coombs) [14,15].

I тип імунологічних реакцій (анафілактичний тип) пов'язаний з підвищеним виробленням IgE при пригніченні супресорної функції T-лімфоцитів. Алергічна реакція негайного типу, обумовлена взаємодією антигену (алергену) із специфічними IgE, фіксованими на поверхні опасистих клітин, коли у відповідь на контакт з алергеном впродовж декількох хвилин розвивається оборотна обструкція бронхів. Особливо високий рівень IgE при atopічній астмі. На долю алергічної БА доводиться 25 – 35% усіх випадків. Пригнічення функції T-супресорів відбувається під впливом вірусної інфекції, при дії алергенів, метеорологічних і інших чинників [8].

Алергічні реакції III типу (імунокомплексний тип) формуються циркулюючими антитілами IgG, IgA, IgM і антигенами у присутності комплекменту і при надлишку антигена. Цей тип імунного реагування частіше зустрічається при інфекційному (бактеріальному, грибовому) процесі. Такий механізм БА спостерігається також при змішаній бронхіальній астмі, при якій алергія служить допоміжним патогенетичним механізмом [8].

Участь алергічних реакцій IV типу найчастіше виявляється при мікробній алергізації.

Медіатори опасистих клітин і базофілів. Біологічно активні речовини, що секретуються в процесі дегрануляції опасистих клітин можна віднести до двох груп: депонованих у гранулах (преформованих), таких як гістамін і нейтральні протеази (триптаза, хімотриптаза, карбоксипроптаза), та синтезованих de novo медіаторів. Останні у свою чергу можна розділити на ліпідні (похідні арахідонової кислоти – лейкотрієни B₄, C₄, D₄, E₄, простагландин D₂, тромбоксан A₂, чинник активації тромбоцитів) і білкові (інтерлейкіни 4, 5). З дією цих медіаторів пов'язують негайну відповідь – гострий бронхоспазм, набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекрецію бронхіального

слизу при астмі. Ці ж медіатори (головним чином чинник активації тромбоцитів і лейкотрієн B₄) відповідальні і за тривалу активацію еозинофілів, нейтрофілів, тромбоцитів і T-лімфоцитів, за формування запалення в тканинах і розвиток відстроченої реакції. У хворих БА показана виражена позитивна кореляція рівнів лейкотрієнів C₄ і D₄ з тяжкістю захворювання. Експресія молекул адгезії, активаційні і хемотаксичні стимули (еозинофільний та нейтрофільний хемотаксичні чинники, чинник активації тромбоцитів) притягають в шоківу тканину і викликають вихід в підслизовий шар і стінку бронхів інших клітин (еозинофілів, нейтрофілів, епітеліальних клітин, фібробластів). Еозинофіли, нейтрофіли, мононуклеарні клітини здатні вивільняти такі медіатори, як лейкотрієни, простагландин D₄, чинник активації тромбоцитів. Їх запальний ефект в порівнянні з гістаміном виражений значніше і триває довше [17].

При БА активовані клітини у підвищеній кількості вивільняють радикали кисню, що утворюються в процесі NADPH оксидазного шляху метаболізму (O₂[•] (супероксид) → H₂O₂ (перекис водню) → NO[•] (гідроксильний радикал) → H₂O), що приводить до вторинної недостатності антиоксидантних ферментів. Окрім прямої ушкоджувальної дії на клітини тканин дихальних шляхів, радикали кисню здатні індукувати секрецію хемокинів, що призводить до посилення інфільтративного компонента запалення [17,20].

Оксид азоту (NO), що продукується епітелієм бронхів, залучається до імунної відповіді при бронхіальній астмі. Оксид азоту здійснює протівірусний ефект і є частиною імунної відповіді на вірусні інфекції дихальних шляхів. NO також є медіатором, що посилює бронхіальний кровотік, еозинофільну інфільтрацію, ушкодження дихального епітелію і може інгібувати проліферацію Th1-кліток, зрушуючи профіль T-клітинних цитокінів у бік Th2 типу. Згадані процеси сприяють блокуванню мукоциліарної активності. Ушкодження епітелію веде до подальшого проникнення алергену, запалення набуває хронічного характеру [20].

В останні роки пильна увага дослідників повернута до вивчення ролі T-хелперів в патогенезі БА. T-хелпери до включення в специфічну імунологічну реакцію відносяться до класу Th0. Після розпізнавання антигена їх диференціювання може піти в двох напрямках: по першому – утворенню клона лімфоцитів Th1, що продукують інтерлейкін IL-2 і інтерферон гамма (IFN-γ), або по другому шляху – появі субпопуляції T-хелперів другого типу (Th2). Перший тип (Th1) імунологічної відповіді при БА спрямований на формування клітинного імунітету, що грає роль при інфекційних процесах, тоді як другий тип (Th2) націлений на створення гуморального імунітету, що грає ключову роль при алергічних реакціях [25].

Після контакту алергену з антиген-презентуючою клітиною, що є у більшості випадків дендритна клітина, спостерігається активація Th2-лімфоцитів. Продуковані субпопуляцією Th2 цитокіни (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) стимулюють трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини та продукцію В-лімфоцитами імуноглобулінів класу Е (IgE). IL-3 стимулює небезпечні клітини, що є продуцентами медіаторів термінової фази (гістамін, триптаза, фактор активації тромбоцитів, простагландини). IL-4 стимулює активність В-лімфоцитів, посилює експресію рецепторів до IgE на небезпечних клітинах і активує фібробласти, келихоподібні клітини, що беруть участь в патогенезі ремоделювання дихальних шляхів, направляє диференціювання Th0 у бік Th2. IL-10 і IL-13 разом з IL-4 інгібують утворення Th1 лімфоцитів і деякі функції макрофагів. IL-5 стимулює дозрівання, диференціювання, проліферацію і активацію еозинофілів – ключових клітин запалення при БА, зокрема його відстроченої фази [21]. Еозинофіли є продуцентами еозинофільного катіонного протеїну, великого загального протеїну, пероксидази та лейкотрієнів. IL-4 і IL-13 в контексті специфічної гуморальної імунної відповіді перемикають В-клітину на синтез антитіл класу IgE. Інтерлейкін IL-13 має схожі властивості з IL-4, але його продукція зростає при повторних, тривалих контактах з антигеном, що підвищує його роль в цитокіновій регуляції при персистируючій БА. IL-9 є чинником зростання Т-лімфоцитів, виступаючи синергістом двом попереднім цитокінам в продукції IgE плазмоцитами і диференціюванні небезпечних клітин [14,21,23].

Речовини, що виробляються Th2, блокують активність IFN- γ , посилюючи таким чином чутливість організму до бактерійних і вірусних інфекцій. В той же час, одним з механізмів ауторегуляції імунної відповіді при БА є можливість пригнічення активності Th2-лімфоцитів інтерлейкінами IL-12, IL-18 і IFN- γ . В результаті розвивається Th1 фенотип субпопуляції лімфоцитів, секретуючих IFN- γ , який є потужним інгібітором IL-4-залежного синтезу IgE, внаслідок чого пригнічується активність Th2-лімфоцитів [15,23].

Найменш ясним є питання, що саме при БА створює «сигнальний фон», який призводить до початкового комутування Th0-клітин у Th2 напрямку. Можна припустити декілька механізмів, що призводять до такого роду диференціювання [15].

Варіант імунної відповіді пов'язаний з характером антигена. Багато патогенів, головним чином внутрішньоклітинні бактерії і віруси, активують макрофаги і природні кілерні (NK) клітини, які починають продукувати IL-12 і IFN- γ . У присутності цих цитокінів залучені в імунну відповідь проліферуючі CD4+ Т-лімфоцити диференцію-

ються в Th1. Екстрацелюлярні антигени притягують інші типи клітин, які можуть бути джерелом IL-4. IL-4 диференціює проліферування CD4+ Т-лімфоцитів у напрямі Th2 клітин, пригнічує їх диференціювання в Th1 клітини і є ключовим цитокіном в організації синтезу IgE [23].

Небезпечні клітини і базофіли секретують цитокіни, профіль яких близький тим, що продукуються Th2-клітинами. Надлишок IL-4 в цьому випадку може призводити до поштовху у напрямі активації Th2-клітин. З урахуванням залежності небезпечних клітин слизових оболонок від Т-лімфоцитів і вірогідної близькості їх тканинної міграції, небезпечні клітини можуть грати активну регулюючу роль у формуванні Th2/IgE опосередкованої імунної відповіді при бронхіальній астмі [10].

CD4+NK1.1+ лімфоцити є джерелом IL-4. Ця нещодавно описана субпопуляція CD4+ лімфоцитів характеризується наявністю мембранного маркера природних кілерів NK1.1. Ці клітини несуть інваріантний Т-клітинний рецептор (TCR), і їх особливістю є те, що вони розпізнають антигени, презентовані молекулами МНС I типу, такі як антигени вірусів. Будучи активованими CD4+NK1.1+ лімфоцити інтенсивно продукують IL-4 і таким чином можуть направляти імунну відповідь у бік Th2/IgE.

Інтенсивність представлення антигена і його взаємодії з Т-клітинним рецептором впливає на варіант імунної відповіді. Т-хелпер розпізнає антиген у вигляді пептиду, що представляється антигенпрезентуючою клітиною (макрофагом, В-лімфоцитом) на молекулі МНС II класу. Молекула МНС II класу взаємодіє з молекулою CD4 Т-лімфоцита, а поліпептид, що утворився в результаті обробки антигена і поданий молекулою МНС II класу, специфічно розпізнається Т-клітинним рецептором (TCR) CD4+ лімфоцита [15].

Дві характеристики взаємодії пептиду з TCR можуть комутувати подальше диференціювання Th0 лімфоцита. По-перше, пептид міцно взаємодіє з TCR, що сприяє стимулюванню Th1 варіанту Т-клітин, тоді як слабка взаємодія пептиду і TCR частіше призводить до диференціювання у напрямі Th2-клітин. По-друге, велика кількість пептиду, що створює його високу щільність на антиген-презентуючих клітинах, має тенденцію викликати Th1 опосередкований варіант відповіді, тоді як низька щільність представленого пептиду направляє Th0 клітину диференціюватися в Т-хелпер 2 типу. Таким чином, швидше за все сигнал через TCR низької інтенсивності призводить до секреції невеликої кількості IL-4. Цей імпульс є достатнім, щоб запустити процес поляризації Th0-клітин у бік Т-хелперів 2 типу [14,15,23].

Серед CD8+ лімфоцитів є клітини, виробляючі як Th1, так і Th2 подібний профіль цитокінів. Останні гіпотетично можуть грати роль як в регуляції диференціювання Th0 в Th2, так і в

залучення еозинофілів до місця алергічного запалення [2].

CD4+ лімфоцит може спонтанно придбати Th2 фенотип. Показана можливість секреції Т-хелпером 0 типу IL-4, що призводить до спонтанного диференціювання в лімфоцит, продукує Th2 профіль цитокінів. Таким чином, сам Т-лімфоцит може виступати в ролі клітини, що ініціює формування Th2/IgE варіанту імунної відповіді [2].

Еозинофіли і їх продукти. При БА еозинофіли часто виявляються у великій кількості в бронхоальвеолярній рідині, а також в матеріалі біопсії і аутопсії. Вони визначаються не лише під час загострення, але і в ремісії захворювання. При загостренні БА виявляються ознаки активації еозинофілів і підвищеної секреції ними медіаторів, серед яких слід виділити високотоксичні білки, такі як головний основний протеїн (major basic protein – MBP) і еозинофильный катионний протеїн (eosinophil cationic protein – ECP), рівні яких є маркерами алергічного запалення [15,22].

Активність еозинофілів в бронхах залежить від Т-лімфоцитів (Th2) і таких їх цитокінів, як IL-5, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий чинник, IL-3. Джерелом цих цитокінів, окрім Th2 клітин, можуть бути опасисті клітини і самі еозинофіли (аутокринна регуляція). Біологічно активні продукти еозинофілів окрім ушкоджувальної можуть чинити регулюючу дію. На додаток до вже розібраних ефектів активації еозинофілів слід зазначити можливість секреції ними IL-8, що викликає хемотаксис нейтрофілів. Крім того, еозинофіли можуть активувати опасисті клітини і, можливо, фібробласти [22,25].

Поліморфонуклеарні нейтрофіли часто є присутніми в бронхо-альвеолярній рідині. Притягуються у вогнище запалення і активуються вони можуть за рахунок IL-8 і лейкотрієну В4 у поєднанні з IL-3 і гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим чинником. Нейтрофильне запалення супроводжується підвищенням рівня еластази, зміною активності α 1-інгібітора протеїнази і паренхіматозною деструкцією легенів [16]. Нейтрофильний фенотип БА, як правило, спостерігається у пацієнтів старших вікових груп і може поєднуватися з ХОЗЛ [15].

Епітеліальні клітини. Ушкодження бронхіального епітелію у вигляді його десквамації, дисплазії, збільшення числа келихоподібних клітин, поява запальних клітин характерно для бронхіальної астми. Тому, морфологічні зміни при астмі можна охарактеризувати як бронхіт. Окрім ушкодження виявляються ознаки активації епітеліальних клітин у вигляді експресії молекул адгезії. Гістамін, чинник активації тромбоцитів і деякі цитокіни можуть активувати ці клітини. Поллютанти, такі як двоокис азоту і озон, також можуть активувати клітини бронхіального епітелію.

Активовані епітеліальні клітини секретують прозапальні цитокіни і хемокини [25].

Фібробласти також залучені в запальний процес при бронхіальній астмі. Існують дані про субпопуляції фібробластів, які високо чутливі до IL-4. Гіалуронова кислота, маркер активації фібробластів, виявляється в бронхо-альвеолярній рідині у хворих асмой і її рівень достовірно корелює з рівнем еозинофильного катионного білку і тяжкістю хвороби [3].

Реакція пізньої фази і запалення. Гостра алергічна реакція настає впродовж декількох хвилин після контакту з причинним алергеном і триває 30-40 хвилин. У ізольованому виді вона зустрічається у деякої кількості хворих бронхіальною астмою. У 50-70% хворих на БА через 6-10 годин благополучного періоду настає поступове погіршення бронхіальної прохідності, що отримало назву *реакції пізньої фази або відстроченої реакції*. У невеликої кількості хворих спостерігається тільки відстрочена реакція [5].

У період реакції пізньої фази відзначаються наступні події: 1) підвищення судинної проникності, де основна роль належить гістаміну, лейкотрієнам С4, D4 і, можливо, брадикініну; 2) експресія молекул адгезії на ендотелії (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) і їх взаємодія з лігандами/рецепторами лейкоцитів (LFA-1, VLA-4), що призводить до міграції лейкоцитів по поверхні ендотелію (ефект «ролінга»), а потім закріпленню клітин на ендотелії судин в місці реакції (основні пускові молекули - IL-4 і TNF- α); 3) IL-4 викликає адгезію еозинофілів, а IL-3, IL-5 і GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий чинник) активує еозинофіли; 4) трансмембранна міграція або діapedез запальних клітин (чинник активації тромбоцитів, С-С хемокини) [5, 10].

Реакція пізньої фази характеризується інфільтрацією запальними клітинами слизової оболонки дихальних шляхів. В результаті імунного запалення в бронхіальній стінці при бронхіальній астмі виникає гіперреактивність бронхів на специфічні (алергічні) і неспецифічні (холодне, вологе повітря, різкі запахи, фізичне навантаження, сміх, аерополютанти, виробничі шкідливості, нервово-психічні, ендокринні порушення, лікарські препарати, інфекції, шлунково-стравохідний рефлюкс) стимули, індіферентні для здорових людей [9].

Нейрогенна регуляція дихальних шляхів. Причиною зміни бронхіального тонузу вважають порушення рівноваги між збуджуючими (холінергічна, нехолінергічна і альфа-адренергічна) і інгібувальними (бета-адренергічна і неадренергічна) системами. Для багатьох хворих БА характерне переважання тонузу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і змінені реакції на адреналін. Серед трансмітерів в системі нервового контролю за тонузом бронхіаль-

ного дерева важливе місце займають нейропептиди: субстанція P і вазоактивний інтестинальний пептид [12].

Субстанція P – є нейрогенним нехолінергічним медіатором запалення, здатним викликати набряк, гіперсекрецію слизу і бронхоспазм. Нервові закінчення, що несуть субстанцію P, можуть активуватися під впливом медіаторів запалення (брадикініну, гістаміну, чинника активації тромбоцитів, лейкотрієнів), включаючи в патогенез астми механізм аксон-рефлексу і створюючи таким чином порочний круг, посилюючи і поширюючи первинне запалення. Багато неспецифічних стимулів (наприклад, дим, двоокис сірки) провокують рефлекторний бронхоспазм за участю сенсорних закінчень.

Вазоінтестинальний пептид має бронходилатуючий ефект, здатний протидіяти бронхоспазму при астмі. VIP, як і β -2-агоністи, підвищує рівень цАМФ в дихальному епітелії. Ймовірно, що дисфункція в VIP-системі може виникнути вторинно в процесі запалення дихальних шляхів при астмі.

Дослідження β -2-адренорецепторів гладкої мускулатури при БА встановили наявність дефекту адренорецепції, що є конституціональною ознакою, характерною для атопії. Встановлено, що стероїди підвищують експресію β -2-адренорецепторів за рахунок посилення генної транскрипції [4, 13].

У патогенезі БА мають значення і порушення ендокринної системи – дисгормональні механізми (глюкокортикоїдна недостатність, гіперестрогенемія, гіпопрогестеронемія, гіпертиреоз) [15].

Для БА характерний переважно оборотний характер бронхіальної обструкції внаслідок спазму гіпертрофованих гладких м'язів, еозинофільного запалення слизового і підслизового шарів, потовщення базальної мембрани, дискринії, утворення слизових пробок, десквамації епітелію. При тривалому і важкому перебігу захворювання розвивається безповоротна обструкція бронхів внаслідок склерозу їх стінок [15,22].

Резюмуючи сказане, хотілося б відмітити, що БА, є хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що супроводжується активацією різних типів клітин і розвитком процесів запалення і різної міри репарації дихальних шляхів, що змінює їх структуру. Якщо тяжкість і тривалість загострень чітко пов'язана з вираженістю запалення, то етіологія і патогенез самого захворювання ще залишаються неясними [16,24,18].

Загально визнана природжена, у тому числі спадкова, схильність до БА, котра в преморбідному періоді реалізується у вигляді біологічних дефектів, які до появи клінічної симптоматики знаходяться в стані компенсації. Біологічні дефекти після клінічного маніфесту формують механізми патогенезу. Хворі БА характеризуються

вираженою гетерогенністю як по зовнішніх причиннозначущих чинниках, так і по природжених біологічних дефектах [6].

Об'єднує хворих на БА спільність кінцевої ланки патогенезу – запалення воздуноносних шляхів, що супроводжується зміненою реактивністю бронхів і основний клінічний прояв БА, – дихальний дискомфорт з його найбільш типовим проявом - нападом експіраторної задухи. Досягнуті у вивченні механізмів патогенезу успіхи дозволили створити високоефективні проти-запальні і бронхоспазмолітичні лікарські препарати, що купірують кінцеві ланки патогенезу БА: запалення і обструкцію бронхів [3,4,5,10].

В той же час, хронізація течії БА, виникаючі структурні і функціональні зміни, властиві астмі, поєднання стійких запальних змін з активністю епітеліально-мезенхімального трофічного блоку у хворих БА залишаються ще маловивченими. При цьому запальні зміни епітелію бронхів супроводжуються експресією ростових чинників, стимулюючих проліферацію субепітеліальних фібробластів, їх трансформацію в міофібробласти [7]. Наслідком цього стає гіпертрофія гладкої мускулатури бронхів і формування в підслизовому шарі колагенових депозитів. Нині можна визнавати доведеним, що збільшення змісту ростових чинників корелює з тяжкістю перебігу БА [25]. Крім того, потенційно активними прозапальними і фіброгенними властивості мають інтерлейкіни (IL) 4 і 13, активність яких визначається фенотипом лімфоцитів Th2. Тому досі БА залишається невиліковним захворюванням, а розробка нових методів терапії, спрямованих на гальмування процесів ремоделювання стінки бронхів, разом з удосконаленням протизапальних властивостей, дозволить значно полегшити клінічний перебіг БА і поліпшити її довгостроковий прогноз [19.24].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.* Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 74—79.
2. *Антонович Ж.В.* Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. / Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В.// Клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 4-10.
3. *Бэрнс П.* Бронхиальная астма: Руководство. Пер. с англ. / П. Бернс, С. Годфри. – М.: Б 97 БИНОМ-Пресс, 2003. – 128 с.
4. *Москаленко С. М.* Особенности этиологии, патогенеза, клинических течений и подходов к лечению тяжелой бронхиальной астмы // Астма та алергія. – 2005. – № 2–4. – С. 5–10.

5. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества/ Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук [Текст]// Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – №1. – С. 14-17.
6. Огородова Л.М. Факторы риска астмы. / Астафьева Н.Г. // Consillium medicum. – 2001. – Том 3. – N 9. – С. 18-22.
7. Перцева Т.А. Дмитриченко В.В. Инфекционное обострение бронхиальной астмы/ Перцева Т.А., Дмитриченко В.В.// Мед. газета «Здоров'я України». – 2010. – №6. – С. 6.
8. Пухлик Б. М. Откуда «растут ноги» у тяжелой астмы, или напрасно забытые истины / Б. М. Пухлик // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 5 (311).
9. Регеда М.С. Бронхіальна астма / М.С. Регеда. – Львів: Сполом, 2004. – 104 с.
10. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. – С.П-б.: «Нордмедиздат» – 2006. – 308 с.
11. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина. – DOCTOR, 2004. – № 2. – С. 31-34.
12. Фещенко Ю. И. Бронхиальная астма – современные возможности диагностики и пути достижения контроля / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина [Текст] // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С. 18–20.
13. Ходош Э.М. Бронхиальная астма: новый диалог врача и больного. – Х.:Майдан, 2008. – 50 с.
14. Чернушенко Е. Ф. Иммунопатогенез аллергических заболеваний [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8 (34). – С. 79–81.
15. Чоп'як В.В. Клініко-імунологічні особливості хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без неї / Чоп'як В.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. // Астма та алергія. – 2011.– № 1.– С. 11-16.
16. Чуклин С. Н. Интерлейкины [Текст] / С. Н. Чуклин, А. А. Переяслов. – Львов: Лига-Пресс, 2005. – 481 с.
17. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. // А.Г. Чучалин – М.: «Атмосфера» – 2008. – 224 с.
18. Яшина Л.А. Особенности бронхиальной астмы с тяжелым течением/ Л.А. Яшина [Текст]// Мед. газета «Здоров'я України».- 2010.– №2.– С. 6-8.
19. Яшина Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми / Л. О. Яшина // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 10-17.
20. A new perspective on concepts of asthma severity and control/ D. R. Taylor, E. D. Bateman, L. P. Boulet et al. [Text] // Eur. Respir. J. – 2008. – №32. – P. 545–554.
21. Johansson, S. G. The discovery of immunoglobulin E / S. G. Johansson // Allergy Asthma Proc. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 3–6.
22. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. et al. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma // Trends Immunol. 2004.– V. 25.– № 4.– P. 477-482.
23. Kim C. K. Increases in airway eosinophilia and a Th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma / C. K. Kim, J. Choi, H. Kita et al. // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, № 10. – P. 1436–1443.
24. Kowalski, M. L. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies [Text] // M. L. Kowalski, M. Cieslak, J. B. Makowska et al. // Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 32–38.
25. Regal, J. F. Hypersensitivity reactions in the respiratory tract / J. F. Regal, M. K. Selgrade // Comprehensive Toxicology. – 2010. – Chapter 5.20. – P. 375–395.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Назаренко А.П., Делевская В.Ю.

Бронхиальная астма - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся активацией разных типов клеток и развитием процессов воспаления и репарации дыхательных путей, которые изменяют их структуру. Первый тип иммунологического ответа при бронхиальной астме направлен на формирование клеточного иммунитета, тогда как второй тип нацелен на создание гуморального иммунитета, который играет ключевую роль при аллергических реакциях. У большинства больных преобладает Th2-зависимый тип иммунного ответа. При этом воспалительные изменения эпителия бронхов сопровождаются экспрессией ростовых факторов, следствием чего становится гипертрофия мускулатуры бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Th2-зависимый тип иммунного ответа, интерлейкины, медиаторы тучных клеток, воспаление.

SUMMARY

MODERN LOOK ON FEATURES OF IMMUNOPATHGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Babadzhan V. D., Kravchun P.G., Nazarenko A.P., Delevskaya V. Yu.

Bronchial asthma is the chronic inflammatory disease of respiratory tract, attended with activating of different cells and development of inflammation and reparation of bronchs which change their structure. The first type of immunological answer in bronchial asthma is direct to forming of cellular immunity, while the second type is aimed at creation of humoral immunity which plays a key role in allergic reactions. In most patients Th2-depended immune answer prevails. Thus the inflammatory changes of bronchial tubes epithelium are accompanied by expression of growth factors, the result hypertrophy of bronchial tubes musculs become.

Keywords: bronchial asthma, Th2-dependent type of immune answer, interleukines, mediators of mastocytes, inflammation