

Т.П. Маркова, М.Н. Ким, Д.Г. Чувиров, А.Г. Чувирова, Л.Г. Ярилина

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»,
Москва, РФ

Бронхиальная астма (БА) известна более 3000 лет, последние 30–40 лет заболевание стало общественно-социальной проблемой, диагностируется у 5% популяции. БА у детей встречается в странах с низким, средним и высоким уровнем развития экономики. Механизмы патогенеза БА включают развитие аллергического воспаления, формирование гиперреактивности, обструкции и ремоделирования бронхов. При аллергических заболеваниях преобладает Th2-тип иммунного ответа. У детей при развитии БА наиболее значимы: ранняя сенсibilизация к ингаляционным аллергенам и вирусные инфекции респираторного тракта, особенно нижних дыхательных путей. Иницирующими воспалению сигналами при вирусных инфекциях является Th2-опосредованный локальный «цитокиновый шторм» (синтез ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, ФНО α , IgE, повышение экспрессии Fc ϵ рецепторов 1, 2-го типов), провоцирующий распространение «от ткани к ткани» сенсibilизации к аллергенам и формирование аллергического воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергические реакции, врожденный иммунитет, цитокины.

T.P. Markova, M.N. Kim, D.G. Chuvirov, A.G. Chuvirova, L.G. Yarilina

FEATURES OF THE PATHOGENESIS AND INNATE IMMUNITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Institute for Advanced Studies of the Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

Bronchial asthma (BA) is known for more than 3000 years, the last 30–40 years, the disease has become a public social problem diagnosed in 5% of the population. BA in children occurs in countries with low, medium and high level of economic development. BA pathogenesis mechanisms include allergic inflammation development, hyperreactivity formation, bronchial obstruction and remodeling. The type 2 of immune response predominates in allergic diseases. In children in BA development most significant are: early sensitization to inhalant allergens and respiratory tract viral infections, especially of the lower respiratory tract. Signal that initiates inflammation in viral infections is Th2 mediated local «cytokine storm» (the synthesis of IL4, IL5, IL13, TNF α , IgE, increased expression of Fc ϵ receptors 1, 2 types), provoking «from tissue to tissue» spread of sensitization to allergens and allergic inflammation formation.

Keywords: bronchial asthma, allergic responses, innate immunity, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) – довольно распространенное хроническое заболевание, диагностируется у 5% популяции в мире [1]. В основе БА лежит аллергическое воспаление бронхов, сопровождаемое их гиперреактивностью, эпизодами обратимой бронхиальной обструкции, сопровож-

даемой приступами затрудненного дыхания или удушья, высокочастотными свистящими хрипами, особенно на выдохе, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. БА – социальная и экономическая проблема, вызывает снижение качества жизни, приводит к развитию инвалидности,

Контактная информация:

Маркова Татьяна Петровна – д.м.н., проф.,
зав. каф. иммунопатологии и иммунодиагностики
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства»
Адрес: Россия, 115478, г. Москва,
Каширское шоссе, 24, корп. 2
Тел.: (926) 539-97-49, E-mail: logot12@list.ru
Статья поступила 10.05.16,
принята к печати 15.07.16.

Contact Information:

Markova Tatyana Petrovna – MD., prof., Head
of Immunopathology and Immunodiagnosics
Department, Institute for Advanced Studies
of the Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 115478, Moscow,
Kashirskoye hw, 24/2
Tel.: (926) 539-97-49, E-mail: logot12@list.ru
Received on May 10, 2016,
submitted for publication on Jul. 15, 2016.

влияет на формирование здорового поколения. IgE-опосредованные аллергические реакции немедленного типа в ответ на воздействие аллергенов приводят к формированию воспаления, гиперреактивности бронхов. IgE-опосредованная реакция может развиваться не только на классические аллергены, но и на промышленные аллергены, металлы (никель, хром, формальдегид и др.). Неаллергические механизмы развития воспаления изучаются. Хроническое воспаление приводит к изменениям стенки бронхов – ремоделированию. Изучается роль вирусных инфекций как триггерного механизма в развитии БА [2–5].

БА известна более 3000 лет, последние 30–40 лет заболевание стало общественно-социальной проблемой. БА у детей – проблема в различных странах с низким и высоким уровнем развития экономики. В странах с низким и средним уровнем экономики больше случаев БА тяжелого течения и уровень заболеваемости нарастает быстрее [3, 6].

По данным статистики, БА диагностирована более чем у 235 млн детей и взрослых. В 2011 г. на Генеральной Ассамблее ООН обсуждался вопрос о глобальном влиянии неинфекционных заболеваний, включая БА.

В 1997 г. была принята 1-я Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», разработанная под руководством А.Г. Чучалина с участием ведущих педиатров России. В программе были учтены рекомендации ВОЗ, представленные в GINA (1995–2010 гг.) [2]. Национальная программа показала особенности течения БА у детей, учитывая анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, диагностики, доз и препаратов, возможностей профилактики. Внедрение национальной программы позволило повысить уровень диагностики, выявляемости и лечения БА.

В 1993–2003 гг. проведено международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC) с участием 306 научно-исследовательских центров и 1 018 846 детей в 105 странах. Обследованы две возрастные группы – дети 6–7 лет и 13–14 лет. В основе исследования в России лежит стандартизированная методика, одобренная ВОЗ [6, 7]. Распространенность БА в России сходна с таковой в мире и Северной Европе. Не сформировалось единого мнения о различии или сходстве заболеваемости БА в городских и сельских условиях. Отмечается гиподиагностика БА из-за несоблюдения критериев диагностики, негативного отношения родителей к диагнозу, нежелания «портить» данные статистики.

Распространенность БА в мире повышается. В Европе процент опрошенных, когда-либо имевших признаки БА, повышался на 0,28% ежегодно среди детей 13–14 лет и на 0,18% – среди младших школьников, что может быть связано с улучшением диагностики. В Москве за

1993–2002 гг. распространенность БА возросла в 2,5 раза. В г. Новосибирске за период 1996–2002 гг. частота признаков БА оставалась стабильной, эти данные вошли в результаты исследования ISAAC. Преобладает легкая степень тяжести БА в обеих возрастных группах (81,2 и 81,5% соответственно), в то же время отмечен рост тяжелых приступов у восьмиклассников с 3,7 до 4,8% [6].

У взрослых распространенность БА была оценена в трех международных исследованиях: ESRCH (1991–1994 гг.), WHS (2002–2003 гг.), GALEN (2008–2009 гг.), в которых было показано нарастание заболеваемости БА. Исследование ESRCH (1991–1994 гг.) проводилось в 54 центрах из 23 стран, в т.ч. и в России. По стандартизированной анкете были опрошены 150 000 человек в возрасте от 20 до 44 лет. Тяжесть БА оценивалась по критериям GINA в международном исследовании AIRE. В Центральной и Восточной Европе персистирующая БА отмечена у 41%, а в Азиатско-Тихоокеанском регионе – у 23% больных, тяжелая персистирующая БА – у 32 и 11% соответственно. В странах с низким национальным валовым доходом признаки БА выявлены у 8,2%, в странах с высоким доходом – у 9,4%, в странах со средним доходом – у 7,6% опрошенных [2, 3]. Исследование WHS проводилось в возрастной группе с 18 лет в 68 странах. Была изучена заболеваемость БА в странах с низким экономическим уровнем развития в Африке и Южной Америке. Показан высокий уровень заболеваемости БА в ряде стран, включая Австралию [3]. В исследовании GALEN были включены взрослые 15–75 лет из 15 европейских стран. Было показано, что заболеваемость БА в молодом возрасте выше, чем у взрослых [3].

Механизмы развития БА включают развитие аллергического воспаления, формирования гиперреактивности, обструкции и ремоделирования бронхов. Аллергическое воспаление формируется в бронхах среднего калибра, сопровождается десквамацией эпителия, гиперплазией бокаловидных клеток, утолщением базальной мембраны вследствие отложения коллагена, инфильтрацией слизистого и подслизистого слоя эозинофилами и лимфоцитами, отеком слизистой оболочки, повышением сосудистой проницаемости, гипертрофией мышечного слоя. Получены данные о влиянии воспаления верхних и нижних дыхательных путей в патогенезе БА. Аллергический и неаллергический ринит относят к факторам риска при БА. Хронический риносинусит и полипоз носа могут быть сопутствующими заболеваниями при БА. При проведении эндоскопии у больных хроническим риносинуситом и полипозом носа, аллергическим ринитом находят признаки бронхоспазма, при биопсии – эозинофильную инфильтрацию слизистых оболочек, повышение синтеза цитокинов ИЛ3, ИЛ5, ИЛ4, ГМ-КСФ, энтеротоксина *B Staphylococcus aureus*. В опытах *in vitro* на

мышцах введение энтеротоксина В в нос усиливало эозинофильную инфильтрацию слизистых оболочек [8–11].

При развитии аллергического воспаления выделяют 4 этапа [2, 8–11]:

- активация клеток-эффекторов (базофилы, эозинофилы, тучные клетки), связывание специфического IgE с аллергеном, фиксация комплекса через Fcε рецепторы 1-го и 2-го типа (Fcε R1, 2) на клетках и высвобождение медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, лейкотриены, хемокины и др.);

- миграция клеток воспаления в стенку бронхов;

- инфильтрация стенки бронхов Т-лимфоцитами, дендритными клетками, синтез цитокинов;

- выполнение эффекторных функций, гиперпродукция слизи, апоптоз эпителиальных клеток, ремоделирование бронхов.

Т-лимфоциты принимают активное участие в патогенезе БА. Известно, что при аллергических заболеваниях преобладает Th2-тип иммунного ответа.

Большое значение имеют Т-регуляторные клетки (Treg), синтез ИЛ17 стимулирует выработку слизи бокаловидными клетками. Повышенный уровень ИЛ17А определяется в легких, мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) больных БА, что коррелирует с выраженностью гиперреактивности бронхов. ИЛ17 влияет на местное воспаление, повышая синтез провоспалительных цитокинов (ФНОα), а также на отложение коллагена и ремоделирование бронхов. Т-регуляторные клетки синтезируют ИЛ10 и способны подавлять аллер-

гию. Снижение синтеза ИЛ10 коррелирует с развитием тяжелой БА. ИЛ9 участвует в развитии гиперреактивности бронхов, повышение его уровня коррелирует с увеличением количества тучных клеток и метаплазией бокаловидных клеток. При БА тучные клетки составляют 20% от состава клеточного инфильтрата в респираторном тракте, в норме их гораздо меньше. Они являются резидентными клетками, на которых может фиксироваться IgE. Тучные клетки содержат преформированные и вновь синтезируемые медиаторы, а также цитокины. Преформированные медиаторы выбрасываются при активации тучных клеток и определяют основные проявления аллергической реакции немедленного типа. Тучные клетки могут активироваться не только классическим способом, но и через Fcε R1, TLR-рецепторы, через белок S100A12 и рецепторы CD200R3/CD200R. Описанные механизмы объясняют появление симптомов БА в ответ на физическую нагрузку, низкомолекулярные вещества, аспирин [1, 2].

У здоровых людей базофилы не определяются в респираторном тракте, но появляются при БА, экспрессируют Fcε R 1, 2 в высокой концентрации, что указывает на их активацию, могут активироваться C3a и C3b компонента и могут взаимодействовать с IgE. При активации из базофилов высвобождаются гистамин, лейкотриены, включая LTC₄, синтезируются ИЛ4, ИЛ13, что способствует сдвигу в сторону Th2-типа иммунного ответа. Макрофаги преобладают в БАЛЖ при БА и у здоровых людей. Макрофаги презентуют антиген Т-лимфоцитам, синтезируют ИЛ1, Fcε R2 для связывания с IgE, при этом высвобождаются лейкотриены LTC₄, LTB₄, про-

Таблица

Медиаторы тучных клеток [1, 2]

Медиаторы	Биологические эффекты
Преформированные	
Гистамин	Повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, усиление продукции слизи
Нейтральные протеазы (триптаза, химотриптаза)	Синтез брадикинина, активация эпителиальных клеток, индукция синтеза коллагена
Вновь синтезируемые, липидные	
LTC ₄ , LTD ₄ , LTB ₄	Повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, усиление продукции слизи
B ₄	Хемотактический фактор для нейтрофилов
PGD ₂ /PGF ₂	Сокращение гладкой мускулатуры
TXA ₂	Вазоконстрикция, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, агрегация тромбоцитов
PAF	Повышение сосудистой проницаемости, вазоконстрикция, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, агрегация тромбоцитов
Цитокины	
ИЛ4	Th2-дифференцировка лимфоцитов, экспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками, активация фибробластов
ИЛ5	Активация эозинофилов
ФНОα	Усиление экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками

LTC₄, LTD₄, LTB₄ – лейкотриены; B₄, TXA₂ – тромбоксан; PAF – фактор активации тромбоцитов; PGD₂/PGF₂ – простагландины.

стагландин PGD_2 , может синтезироваться простагландин PGF_2 , что приводит к увеличению сосудистой проницаемости и появлению клеток воспаления. Макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ1, ИЛ5, ФНО α , ГМ-КСФ, что приводит к активации эндотелиальных клеток, рекрутированию эозинофилов, активации и дегрануляции тучных клеток и базофилов [1, 2, 8–11].

Эозинофилы определяют при БА в БАЛЖ, в слизистых оболочках при проведении биопсии в период обострения и ремиссии. Повышение уровня ИЛ5 и эотоксина в очаге воспаления приводит к миграции эозинофилов и их созреванию в костном мозге. ИЛ4, ИЛ13, РАФ, LTD_4 обеспечивают хемотаксис эозинофилов в очаг воспаления, а ГМ-КСФ необходим для поддержания жизни этих клеток. Активированные эозинофилы синтезируют главный основной белок (МВР) и эозинофильный катионный протеин (ЕСР), который является маркером аллергического воспаления. Активность эозинофилов регулируется цитокинами, синтезируемыми Т-лимфоцитами (ИЛ5, ИЛ3, ГМ-КСФ) и тучными клетками. Имеет значение синтез ИЛ8, усиливающий хемотаксис нейтрофилов. Сами эозинофилы могут способствовать активации тучных клеток и фибробластов. Механизмы активации самих эозинофилов не совсем понятны, большое значение имеют Th2-цитокины ИЛ3, ИЛ5, ГМ-КСФ, хемокины и РАФ [1, 2, 8–11].

Лейкотриены относятся к производным арахидоновой кислоты, находятся под влиянием фермента 5-липоксигеназы, имеют в составе цистениловое основание, отсюда называются цистениловыми. В основном, лейкотриены синтезируются гранулоцитами, тучными клетками, макрофагами, эпителиальными клетками бронхов. На синтез лейкотриенов влияют цитокины, витамин D $_3$, эндотоксин, глюкокортикостероиды (ГКС). Повышенный уровень лейкотриенов при БА определяется в плазме, БАЛЖ, бронхиальном секрете. Показана корреляция уровня лейкотриенов LTD_4 и LTC_4 с тяжестью БА у детей. Описаны два типа рецепторов для лейкотриенов на клетках. Лейкотриены повышают сосудистую проницаемость, отек тканей, нейрональную дисфункцию, привлекают клетки в очаг воспаления, вызывают нарушения в системе мукоцилиарного клиренса, выраженный бронхоспазм – в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин. Лейкотриены провоцируют бронхоспазм при физической нагрузке и гипервентиляции из-за вдыхания холодного воздуха. Системное действие лейкотриенов связано с усилением миграции в очаг воспаления всех типов клеток и активацией Th2-типа иммунного ответа [1, 2, 4, 5, 7].

Нейтрофилы находят в БАЛЖ при БА, они мигрируют в очаг воспаления и активируются под влиянием ИЛ8, ИЛ3, LTD_4 , ГМ-КСФ. Нейтрофильное воспаление усиливается под

влиянием ГКС, у курильщиков и коррелирует с более тяжелым течением БА. Для бронхиального эпителия при БА характерны развитие десквамации, дисплазии, увеличение числа бокаловидных клеток, появление клеток воспаления. На эпителиальных клетках активно экспрессируются молекулы адгезии, сами клетки синтезируют цитокины и хемокины. Диоксид азота, озон могут также активировать эпителиальные клетки [1, 2].

В БАЛЖ при БА находят гиалуроновую кислоту, которая является показателем активации фибробластов, ее уровень коррелирует с уровнем ЕСР и тяжестью заболевания. Есть предположение о существовании субпопуляции фибробластов, высокочувствительных к ИЛ4 [1, 2].

В развитии аллергических реакций и аллергического воспаления имеют значение ранняя и поздняя фазы. Ранняя фаза длится 30–40 мин после воздействия причинного аллергена, поздняя фаза (РПФ) может наступить через 3–12 ч. Механизм развития РПФ неясен, включает:

1) повышение сосудистой проницаемости с участием гистамина, лейкотриенов LTC_4 и LTD_4 , брадикинина;

2) повышение экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) и их взаимодействие с лигандами и рецепторами лейкоцитов (LFA-1, VLA-1) приводят к миграции лейкоцитов по поверхности эндотелия (эффект «роллинга») и закреплению их на эндотелии в месте прохождения реакции с участием ИЛ4, ФНО α ;

3) трансмембранная миграция и диапедез клеток воспаления с участием хемокинов, РАФ.

При аллергическом воспалении постепенно формируются гипертрофия гладких мышц, десквамация эпителия, утолщение базальной мембраны, отложение коллагена, смещение соотношения с эпителиальными клетками в сторону бокаловидных клеток, дисбаланс протеаз и антипротеаз, неоангиогенез, что приводят к ремоделированию бронхов [1, 2, 5, 12, 13].

Гиперреактивность бронхов может быть связана с развитием бронхоспазма на неспецифические факторы. Развитию гиперреактивности способствуют ремоделирование бронхов, гипертрофия гладкой мускулатуры, десквамация и апоптоз эпителия. Гиперреактивность бронхов может предшествовать развитию БА. Возможна генетическая предрасположенность к гиперреактивности, полиморфизм гена *ADAM33*, экспрессирующегося в миоцитах, сочетается с большей частотой БА [2, 12, 13].

Th1-тип иммунного ответа (адаптивный иммунитет) представляет собой специфический ответ и более мощный этап защиты, связанный с врожденной способностью к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, к узнаванию «своего», формированию клеток памяти. Такие возможности появились у позвоночных и реализуются через экс-

прессию генов *RAG1* и *RAG2*. Из набора генов зародышевой линии, передаваемых по наследству, происходит соматическая перегруппировка генных сегментов и создается разнообразие распознающих рецепторов [14]. Система врожденного иммунитета формировалась в процессе эволюции раньше, реализуется через клетки (макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, киллеры, дендритные клетки) и медиаторы (цитокины, система комплемента, белки острой фазы, ферменты, лизоцим). Клетки, отвечающие за врожденный иммунитет, участвуют в реакциях цитолиза, бактериолиза, фагоцитоза, не пролиферируют и являются клетками-эффекторами. Исследования в области врожденного иммунитета подтверждают, что это филогенетически более древняя система иммунной защиты. У амёб (*Dictyostelium discoideum*) описаны S-клетки, фагоцитоз бактерий, формируются сигнальные пути, имеются TIR протеины, а у *Choanoflagellates* формируются лектины С-типа, сигнальные компоненты тирозинкиназы [15, 16]. Направление эволюции иммунной системы связано с формированием системы защиты против микроорганизмов и развития опухолей, появляющихся у многоклеточных [17]. При аллергических заболеваниях наблюдается преобладание Th2-типа иммунного ответа.

У детей при развитии БА наиболее значимы: ранняя сенсibilизация к ингаляционным аллергенам и вирусные инфекции респираторного тракта, особенно нижних дыхательных путей. Эти факторы важны и у пожилых пациентов. Иницирующими воспалению сигналами при вирусных инфекциях является Th2-опосредованный локальный «цитокиновый шторм», антагонистичный Th1-опосредованному противовирусному иммунному ответу и провоцирующий распространение «от ткани к ткани» сенсibilизации к аллергенам. Колонизация слизистых оболочек респираторного тракта у детей раннего возраста бактериальной флорой может быть риском развития БА. В то же время развитие эффективного Th2-типа иммунного ответа к бактериям на слизистых оболочках в неонатальном периоде уменьшает риск БА [18–22].

Критериями в диагностике выраженности воспаления при БА считают [2, 12, 13]:

- уровень IgE;
- наличие эозинофилов в БАЛЖ;
- уровень оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе при астме выше, чем у здоровых;
- повышение в моче уровня лейкотриена LTC₄ опосредованно указывает на повышение количества эозинофилов;
- уровень ИЛ5, поскольку он участвует в дифференцировке эозинофилов, повышается в БАЛЖ и при биопсии респираторного тракта у больных.

Общепринятая концепция нейроэндокринно-иммунной регуляции гомеостаза включает

участие в патогенезе БА нейрогенной регуляции, которая осуществляется с помощью нейропептидов: субстанции P, вазоактивного интестинального пептида (VIP), нейрокининов, кальцитонина. Субстанция P – нейротрансмиттер нехолинергического возбуждения, один из основных медиаторов нейрогенного воспаления, участвующий в развитии отека, гиперсекреции слизи, бронхоспазма. Например, дым, диоксид серы провоцируют бронхоспазм через субстанцию P. При длительном воспалении развивается пролиферация нервных волокон и через выработку субстанции P влияет на дегрануляцию тучных клеток, усиливается синтез ИЛ1, ИЛ3, ИЛ6, ГМ-КСФ, ФНО α . Уровень субстанции P повышается в плазме у детей с БА [2].

Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) является нейротрансмиттером неадренергической нехолинергической системы, участвует в регуляции тонуса бронхов, мощный эндогенный бронходилататор. Дегградация VIP при длительном воспалении приводит к гиперреактивности и рефлекторному бронхоспазму [2].

Нейтральная эндопептидаза (NEP) – энзим на поверхности клеток с рецепторами для нейропептидов (эндотелиальные клетки, гладкие мышцы, эпителиальные клетки бронхов). NEP расщепляет и инактивирует нейропептиды, уменьшает их уровень на рецепторах клеток [2].

Известно три типа β -адренорецепторов (β_1 , β_2 , β_3). β_2 -адренорецепторы доминируют в легких (повышают транспорт ионов через эпителий, частоту сокращения ресничек эпителиальных клеток и мукоциллиарный клиренс). ГКС повышают экспрессию β_2 -агонистов, что позволяет предупредить дисрегуляцию их рецепторов. Полиморфизм рецепторов может оказывать влияние на течение БА. Наибольшее значение при полиморфизме имеет изменение аминокислотного состава, замена аргинина на глицин в положении 16 и глутамина на глутамат в положении 27. Гомозиготные генотипы «глутамин-16–глутамин-16» или «аргинин-16–аргинин-16» определяют при снижении чувствительности к сальметеролу и сальбутамолу [1, 2].

Регуляция патогенеза БА со стороны эндокринной системы может идти различными путями [2]:

- ГГНС – гипоталамус–гипофиз–надпочечники (кортиколиберин–АКТГ–кортикостероиды–лимфоцит);
- ГГТ – гипоталамус–гипофиз–тимус (соматолиберин–СТГ–тимус–лимфоцит);
- гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (тиреолиберин–ТТГ–тиреоидные гормоны).

Определение опиатных нейропептидов и опиатных рецепторов в лимбической системе, гипоталамусе, секреторных клетках надпочечников, на лимфоцитах сделало возможным понять единую нейроэндокриноиммунную регуляцию процессов при БА. Опиоиды могут влиять прямо на активные Т-лимфоциты, ЕК-клетки и

возможно опосредованное воздействие через ГКС и нейротрансмиттеры [2, 12, 13].

Известны три группы генов, ответственных за контроль аллергических реакций и общего IgE, гиперреактивность бронхов и развитие воспаления (гены эозинофильного воспаления). Имеет значение взаимодействие генов и продуктов их активации, что повышает риск развития заболевания. Эпигенетические механизмы могут активировать гены через факторы микроокружения [3]. Развитие сенсибилизации контролируется HLA системой. Уровень специфических IgE прямо не связан с уровнем общего IgE, который контролируется генами хромосом 5q31 и 11q13, где локализуется кластер генов ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ12В. Ген фактора регуляции синтеза интерферона (*IRFI*), ген фактора роста фибробластов (*FGF*), ген β_2 -адренергического рецептора (*ADRB2*) контролируют гиперреактивность бронхов. Гиперреактивность бронхов связана с воспалением, ремоделированием и тяжестью БА. Гены гиперреактивности бронхов на хромосоме 5q находятся рядом с локусом, регулирующим уровень IgE. Активно изучают гены, контролирующие β_2 -рецепторы, регулирующие ответ на ГКС и антилейкотриеновые препараты. Изучается полиморфизм гена *ADRB2*, с которым связан риск развития тяжелой БА, исследованы

гены *Arg16Gly* и *Glu27Gln*, их рецепторы 16Gly и 27Gln деградируют под влиянием β_2 -агонистов. Такие больные получают более высокие дозы β_2 -агонистов [2]. Ген *STAT6* участвует в дифференцировке клеток Th2-типа иммунного ответа, что соответственно связано с синтезом IgE. Ген *ADAM 33* может оказывать влияние на функцию легочной ткани и таким образом может участвовать в патогенезе БА [3].

При высоком уровне ИЛ2 и ИЛ4 mRNA наблюдаются снижение функциональной активности GCR (рецепторы для ГКС), низкая экспрессия GCR на мононуклеарах периферической крови и дыхательных путей и недостаточная эффективность ГКС. Рассматривают 100–150 генов, которые могут отвечать за развитие БА, при этом имеет значение их комбинации [2].

Таким образом при БА преобладает Th2-тип иммунного ответа, который реализуется через клетки (макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, киллеры, дендритные клетки) и медиаторы (цитокины, лейкотриены, IgE, система комплемента). Развитие Th2-опосредованного локального «цитокинового шторма» (синтез ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, ФНО α , IgE, повышение экспрессии Fc ϵ рецепторов 1-го, 2-го типа) усиливает сенсибилизацию к аллергенам и формирование аллергического воспаления.

Литература

1. Global atlas of asthma. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache, eds. EAACI, 2013: 179.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». А.Г. Чучалин, ред. 4-е изд. М.: ООО «Оригинал-Макет», 2012: 182.
3. Lommatzsch M. Airway hyperresponsiveness new insights into the pathogenesis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33: 579–587.
4. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Difcker V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J. Asthma.* 2009; 46: 91–94.
5. Tepper RS, Wise RS, Covar R, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: S65–87.
6. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms. Phase Three of the International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009; 64: 476–483.
7. Андрианова Е.Н., Генне Н.А., Рыбкин А.И. Бронхиальная астма у детей. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2002: 224 с.
8. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Cell Moll. Biol.* 2011; 44: 517–523.
9. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet.* 2011; 378: 2112–2122.
10. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 877–882.
11. Hellings PW, Hens G, Meyts I, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36: 1063–1071.
12. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 656.
13. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010: 140.
14. Ковальчук Л.В. Проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденных и приобретенных компонентах иммунной системы. *Russian J. of Immunol.* 2007; 9 (Suppl. 4): 17–26.
15. Chen G, Zhuchenko O, Kuspa A. Immune-like phagocyte activity in social amoeba. *Science.* 2007; 317: 678–681.
16. Cooper EL. From Darwin and Metchnikov to Burnet and Beyond. Trends in innate immunity. Egesten A., Schmidt A., Herwald H, eds. Karger, 2008: 11.
17. King N, Hittinger CT, Carrol SB. Evolution of key cell signaling and adhesion protein families predates animal origins. *Science.* 2003; 301: 361–363.
18. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat. Med.* 2012; 18: 726–735.
19. Subrahd LS, Bizzantino J, Mamessier E, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. *J. Immunol.* 2009; 183: 2793–2800.
20. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1487–1495.
21. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *Plos One.* 2010; 5: 8678.
22. Hollams EM, Hales BJ, Bachert C, et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 509–516.