

хроническими ВПНП, увеличением количества больных ВПНП–инвалидов, существенной недооценке фактического состояния заболеваемости ВПНП в стране.

2) Таким образом, возникает необходимость в организации диагностики ВПНП на всех этапах оказания медицинской помощи (поликлиники, лечебно-диагностические центры, больницы, специализированные неврологические клиники).

3) Для этого следует разработать компьютеризированные методы, алгоритмы и программы диагностики разных форм ВПНП, доступных реализации в медучреждениях различного уровня.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dyck P.J., Thomas P.K. Peripheral neuropathy. - 4th Ed., – USA: Elsevier Saunders. Hardbound, 2005. – 2992 p.
2. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. - 2-е изд., – М: МИА, 2006. – 498 с.
3. Muley S.A., Parry G.J. Inflammatory demyelinating neuropathies. // Curr Treat Options Neurol. – 2009. - № 11(3). – P. 221-227.

#### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ

Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У.,  
Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н.,  
Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М.,  
Рамазанова О.Г.

*ГОУ ВПО «Дагестанская государственная  
медицинская академия МЗ СР РФ»,  
ООО «Целитель»  
Махачкала, Россия*

Бронхи здорового человека реагируют на различные раздражители. Попадание их в бронхиальное дерево проявляется кашлем, а в некоторых случаях и клиническими проявлениями бронхоспазма (дискомфорт в грудной клетке, удушье). Это является физиологическим защитным механизмом, что предотвращает попадание раздражителей в нижние дыхательные пути. Указанный защитный механизм лежит в основе формирования бронхиальной гиперчувствительности (БГЧ) и бронхиальной гиперреактивности (БГР).

Необходимо четко определять разницу между БГЧ и БГР. БГЧ, эта реакция бронхов на минимальные дозы раздражителей (химические, физические, фармакологические и др.) приводящих к снижению бронхиальной проходимости (БП) на 20% и более. БГР - это выраженная реакция бронхов на различные раздражители,

приводящая к падению показателей БП на 35% и более. При этом у здоровых лиц введение в бронхи тех же концентраций раздражителей, не вызывает значимого снижения БП.

Выделяют специфическую и неспецифическую БГЧ и БГР. Специфическая, это реакция бронхов на специфические аллергены, а неспецифическая - индуцированная медиаторами (ацетилхолином, гистамином), химическими и физическими раздражителями.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных БГР механизмы, лежащие в основе ее развития недостаточно изучены. На формирование повышенной БГР, как известно, влияет множество внешних (аллергены, респираторная инфекция, поллютанты и ирританты, курение, метеоусловия, физическая нагрузка, пища, лекарства, стресс) и внутренних (генетическая предрасположенность к БГР и атопии, пол) факторов приводящих к развитию персистирующего воспаления дыхательных путей, что как известно формирует и усугубляет БГР. В развитии БГР, принимают непосредственное участие иммунная, нервная и эндокринная системы, физиологическая реакция которых на воздействие различных провоцирующих факторов приводит к морфофункциональным изменениям нижних дыхательных путей (Федосеев Г.Б., 1995; Шварц Г.Я., 1997; Haselden VM et al., 2001).

Основное звено в развитии иммунного воспалительного процесса в бронхах, это CD4<sup>+</sup> популяция лимфоцитов (Т-хелперы), которые подразделяются на Th<sub>1</sub>-, Th<sub>2</sub>- и Th<sub>3</sub>-популяции. Th<sub>1</sub>-лимфоциты и вырабатываемые ими цитокины ответственны за клеточный тип аллергической реакции. Th<sub>1</sub>-лимфоциты вырабатывают: IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub> (направляет дифференцировку Т-клеток в Th<sub>2</sub>-клетки и переключает биосинтез иммуноглобулинов в В-лимфоцитах с класса IgM на IgE), IL<sub>5</sub> (активатор для эозинофилов), IL<sub>6</sub>, IL<sub>9</sub>, IL<sub>10</sub>, IL<sub>13</sub>, IL<sub>16</sub>, GM-CSF (фактор стимулирующий пролиферацию клеток предшественников гранулоцитов). Th<sub>2</sub>-лимфоциты и вырабатываемые ими цитокины ответственны за гуморальный тип аллергической реакции. Th<sub>2</sub>-лимфоциты вырабатывают: IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>13</sub>, лимфотоксин, TNF (фактор некроза опухоли), GM-CSF. Th<sub>3</sub>-лимфоциты вырабатывают в большом количестве IL<sub>4</sub>, IL<sub>10</sub>, TGF-бетта (трансформатор фактора роста). Ряд выделяемых лимфоцитами цитокины, указанные выше принимают непосредственное участие в развитии воспалительного процесса в дыхательных путях и его поддержанию, что, как известно, является основным фактором развития БГР (Ying S., Durham S.R., Corrigan C.J., Hamid Q., Kay A.B., 1995).

В развитии иммунных механизмов формирования БГР непосредственное участие принимают многие эффекторныe клетки (тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, базофилы), вырабатывающие ряд медиаторов (гистамин, серотонин, гепарин, тромбоцитарный активировающий фактор, лейкотриены, простагландины, химазы, гиалуроновая кислота, нейтрофильный и эозинофильный хемотаксические факторы, фактор агрегации тромбоцитов, пептиды) приводящих к клеточной воспалительной инфильтрации слизистой оболочки (СО) бронхов, повышению сосудистой проницаемости, гиперсекреции бронхов, отеку бронхиальной стенки и бронхоконстрикции. Кроме того, известно, что указанные выше медиаторы приводят к миграции в очаг воспаления эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, которые в свою очередь, также выделяют ряд медиаторов воспаления, что приводит к хронизации процесса в бронхах. При этом развитие и поддержание хронического воспаления в дыхательных путях оказывает значимое влияние на формирование повышенной БГР.

Доказано, что повышение БГР тесно коррелирует с эозинофильной, нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией СО бронхов. Предотвращение миграции указанных клеток из сосудов в бронхиальную стенку значительно снижает активность воспаления бронхов и БГР. Известно, что нейтрофилы являются источником цитокинов, которые усиливают нейтрофильную инфильтрацию и служат хемотаксическим фактором для лимфоцитов и эозинофилов.

Немаловажную роль в развитии БГР играет повреждение бронхиального эпителия. Доказано, что бронхиальный эпителий является метаболически активной тканью, которая наряду с продукцией слизи регулирует функцию гладких мышц дыхательных путей через выработку и утилизацию субстанций релаксирующего и констрикторного действия (Nadel J.A., 1988). Интактный эпителий вырабатывает вещества, расслабляющие гладкую мускулатуру бронхов (оксид азота, PGE<sub>2</sub>), и в то же время разрушает естественные бронхоконстрикторы, образованные эффекторными клетками. При нарушении целостности эпителия дыхательных путей увеличивается проницаемость для аллергенов, а также усиливается раздражение нервных окончаний бронхов различными медиаторами воспаления, приводящее к развитию и повышению БГР.

Значимую роль в развитии БГР играет нервная система. Известно, что бронхи имеют обилие нервных окончаний, регулирующих их тонус. При этом воспаление бронхиальной стенки, есть результат адренергического дис-

баланса, а также нарушение функции холинергической системы сопровождающееся повышением тонуса блуждающего нерва и играющее одно из ключевых мест в развитии БГР (Федосеев Г.Б., 1995).

Помимо классического холинергического и адренергического механизмов в последние годы в развитии БГР уделяют немалое внимание нехолинергическим и неадренергическим (Barnes P.J., 1987, 1991) или же, как их можно сегодня уже назвать *эндокринным (пептидергическим) механизмам его развития*. Известно, что в бронхолегочном аппарате имеется большое количество эндокринно-активных клеток, вырабатывающих пептидные вещества с разнонаправленной фармакологической деятельностью идентичные тем, которые вырабатываются эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. Наиболее изученными из них являются: субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нонапептид-брадикинин, бомбезин, пептид гистидин – метионин (ПГМ), кальцитонинпродуцирующий пептид (КПП), нейропептид "У", галанин, тахикинин. Доказано, что субстанция Р и КПП вызывают бронхоконстрикцию, увеличивают продукцию слизи и стимулируют отек СО бронхов. В тоже время ВИП и ПГМ вызывают бронходилатацию и активно влияют на мукоцилиарный клиренс и бронхиальную секрецию. Нонапептид-брадикинин повреждает эпителиальные клетки. Функция нейропептид "У" связана с симпатической нервной системой и высвобождением адреналина. Обнаруженные разнонаправленные фармакологические эффекты пептидов оживило интерес к возможным расстройствам эндокринного контроля дыхательных путей в процессе развития БГР. Экспериментально доказано активное участие субстанции Р, ВИП, нейрокинина А, кальцитонина, ПГМ, изолейцина, тирозина в снижении резистентности сосудов бронхиальной стенки и их гиперемии, что является фактором способствующим развитию БГР (Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л., 1997; Laitinen A., 1988).

Научные изыскания последних лет позволили объединить нейрогенные, иммунные и эндокринные механизмы развития БГР и бронхиальной астмы, и выделить *нейроиммунноэндокринные механизмы их развития* (Акмаев И.Г., 1997; Беляков И.М., 1997; Адо А.Д., Федосеева В.Н., Камышева В.А., 1999; Крыжановский Г.Н., 1999). Выявлено, что нейроны, сохраняя способность генерировать и распространять нервные импульсы, могут одновременно выступать как эндокринные клетки, секретирующие пептидные нейрогормоны.

Аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы: особенно о макрофагах, эозинофилах, лимфоцитах, тучных клетках, которые проявляют способность секретировать одновременно различные нейропептиды: субстанцию Р, соматостатин, ВИП, нейропептид «У», опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины), адренорикотропный гормон и др. Кроме того, установлено, что клеточные мембраны макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток, содержат рецепторы к пептидным веществам, что обеспечивает тесное взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем.

Таким образом, необходимо отметить, что БГР развивается вследствие ряда патогенетических механизмов. Это нарушение нейрогенного контроля бронхов (дисбаланс холинергической, и/или адренергической иннервации), иммунное и/или пептидергическое, или нейроиммунноэндокринное воспаление бронхов. При участии указанных выше возможных патофизиологических механизмов развиваются следующие патоморфологические изменения бронхов: нарушение целостности бронхиального эпителия, хроническое воспаление в бронхиальной стенке, что в итоге приводит к развитию процессов ремоделирования бронхов. Указанные выше патоморфологические изменения бронхов являются факторами, способствующими развитию и прогрессированию БГР.

#### **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С**

#### **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЮ**

Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У.,

Омаров О.М., Керимова А.М.,

Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н.

*ГОУ ВПО «Дагестанская государственная*

*медицинская академия МЗ СР РФ»,*

*Махачкалинская больница Южно-окружного*

*медицинского центра*

*Махачкала, Россия*

В последние годы возрос интерес ученых к изучению ГЭРБ и его дыхательных проявлений. Однако стандарты лечения этой категории больных практически не разработаны. Характерной особенностью дыхательных проявлений ГЭРБ (кашель, рефлюкс-индуцированная астма и др.) является их рефрактерность к обычному традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно и легко поддаются медикаментозной коррекции.

Для диагностики внепищеводных, в том числе и бронхолегочных проявлений ГЭРБ разработано множество алгоритмов, основой которых является пробное лечение заболевания при помощи антисекреторных лекарственных средств (ЛС). При этом предпочтение отдается препаратам из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). К примеру, могут использоваться пробы с пероральным применением рабепразола, нексума и др. ИПП подавляя желудочную секрецию уменьшают содержание агрессивных веществ (соляной кислоты и пепсина) в желудке, соответственно снижается и их раздражающее влияние на слизистую оболочку (СО) пищевода, что закономерно приводит к уменьшению или исчезновению дыхательных проявлений (Cremonini F., Wise J., Moayyedi P., Talley N.J., 2005; Трухманов А.С., 2008). Если достигается положительный результат, то связь дыхательных проявлений с ГЭРБ считается доказанной.

Учитывая роль ГЭР в развитии хронического воспаления в бронхиальной стенке, приводящей к бронхиальной гиперреактивности (БГР), на первом месте в лечении сочетанной патологии является проведение антирефлюксной терапии. При этом лечение ГЭРБ включает три этапа: изменение образа жизни (первый этап), медикаментозную (второй этап) и поддерживающую терапию (третий этап). Само по себе изменение образа жизни может существенно снизить проявления ГЭРБ и в некоторых случаях добиться длительной ремиссии. Если изменение образа жизни не достаточно эффективно на втором этапе подключается медикаментозная терапия, проведение которой значительно снижает, а в некоторых случаях и полностью ликвидирует дыхательные проявления заболевания.

Медикаментозная терапия включает в себя традиционно: антисекреторные препараты, а при необходимости прокинетики, антациды или гастроцитопротекторы. Из антисекреторных ЛС, препаратами выбора являются ИПП, которые относятся к «золотому стандарту лечения» ГЭРБ. У больных с рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмой их назначение значительно улучшает показатели бронхиальной проходимости и качество жизни. При этом предпочтение отдается рабепразолу и эзомепразолу. ИПП позволяют купировать как проявления ГЭРБ, так и его дыхательные симптомы (кашель, удушье, дискомфорт в грудной клетке). Эзомепразол, является первым ингибитор протонного насоса, разработанного как изомер. При попадании в организм эзомепразол, пройдя процесс метаболизма в печени, разносится током крови по организму, доходя