



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ИММУННАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И НАРУШЕНИЯ НЕЙРОГЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Аннаева Огульгелди Велийевна

Преподаватель, Туркменский государственный медицинский университет им.
Мырата Гаррыева

г. Ашхабад Туркменистан

Аннотация

Расширенная научная статья посвящена анализу патофизиологических механизмов бронхиальной астмы как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, характеризующегося гиперреактивностью бронхов, нарушением вентиляции лёгких и структурным ремоделированием бронхиального дерева. Подробно рассматриваются иммунные процессы, включая активацию Th2-лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток и цитокиновых каскадов, определяющих развитие аллергического воспаления. Изложены молекулярные механизмы снижения просвета дыхательных путей, нарушения регуляции тонуса гладкомышечных клеток и участие нейрогуморальных факторов. Особое внимание уделено роли эпителиальных структур, дисфункции барьера, нарушению мукоцилиарного клиренса и изменению сенсорной иннервации. Освещены процессы ремоделирования дыхательных путей, включающие гипертрофию гладкомышечного слоя, фиброз и утолщение базальной мембраны.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунное воспаление, гиперреактивность бронхов, эозинофилы, ремоделирование дыхательных путей, нейроиммунная регуляция.

Введение

Бронхиальная астма представляет собой хроническое многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммунно-воспалительный процесс, вызывающий структурные и функциональные изменения дыхательных путей. Заболевание характеризуется эпизодическими приступами экспираторной одышки, кашля, свистящих хрипов и ощущением стеснения в грудной клетке.

Природа заболевания связана с генетическими факторами, особенностями иммунной реактивности, воздействием аллергенов и токсических частиц, вирусных инфекций, нарушением эпителиального барьера и дисфункцией нервной регуляции.

Основу патогенеза составляет хроническое воспаление с преобладанием клеток Th2- и Th17-профиля, усиление продукции интерлейкинов, активация эозинофилов, тучных клеток и повышение уровня иммуноглобулина Е. В результате формируется выраженная гиперреактивность бронхов, обусловленная повышенной чувствительностью гладкомышечного слоя к бронхоконстрикторным стимулам. На поздних стадиях развивается ремоделирование дыхательных путей, которое приводит к стойкому нарушению вентиляции и снижению обратимости бронхиальной обструкции.

Разнообразие патофизиологических механизмов определяет клинические проявления и индивидуальную вариабельность течения заболевания. Понимание этих процессов имеет ключевое значение для разработки эффективных методов лечения и предотвращения прогрессирования астмы.

Иммунные механизмы воспаления: роль Th2-лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов

Имунопатогенез бронхиальной астмы характеризуется доминированием Th2-опосредованных реакций, формирующих характерный аллергический воспалительный профиль. Под воздействием аллергенов эпителиальные клетки бронхов выделяют специфические медиаторы, включая тимусный стромальный лимфопоэтин, интерлейкин-25 и интерлейкин-33. Эти вещества активируют дендритные клетки, которые представляют антиген Th2-лимфоцитам, приводя к их пролиферации и выделению ключевых цитокинов: IL-4, IL-5 и IL-13.

IL-4 стимулирует В-лимфоциты к переключению синтеза на IgE, который связывается с рецепторами тучных клеток и базофилов, формируя основу аллергической гиперчувствительности. IL-5 является основным цитокином, активирующим эозинофилы, способствующим их миграции в дыхательные пути и повышающим их выживаемость. IL-13 усиливает секрецию слизи, способствует гипертрофии гладкомышечного слоя и нарушает структуру эпителиального барьера.

Тучные клетки играют ключевую роль в ранней фазе аллергической реакции. При повторном контакте с аллергеном происходит дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся выбросом гистамина, триптазы, простагландинов и лейкотриенов. Эти медиаторы вызывают стойкую бронхоконстрикцию, повышают сосудистую проницаемость и стимулируют развитие отёка бронхиальной стенки.

Эозинофилы участвуют преимущественно в поздней фазе воспалительного ответа. Продукты их дегрануляции — главный основной белок, эозинофильная пероксидаза, катионный белок — повреждают эпителиальные клетки, стимулируют высвобождение провоспалительных медиаторов и усиливают гиперреактивность бронхов. Эти процессы формируют хроническое воспаление, приводящее к ремоделированию дыхательных путей.

Нарушение эпителиального барьера и мукоцилиарного клиренса

Эпителий бронхов является ключевым структурным и функциональным барьером, защищающим дыхательные пути от внешних факторов, аллергенов, токсинов и инфекций. При бронхиальной астме нарушается целостность эпителиального слоя вследствие апоптоза, повреждения ресничек и разрушения межклеточных контактов. Дисфункция эпителиального барьера делает дыхательные пути более восприимчивыми к аллергенам, усиливая иммунную реактивность и способствуя развитию хронического воспаления.

При астме нарушается мукоцилиарный клиренс — механизм удаления частиц и микроорганизмов с поверхности эпителия. Изменение состава мокроты, повышение вязкости слизи, гиперсекреция бокаловидных клеток и замедление движений ресничек создают условия для скопления секрета, формирования пробок и блокирования просвета бронхов. Эти условия усиливают обструкцию и способствуют ухудшению вентиляции лёгких.

Гиперреактивность бронхов: нейрогенные и мышечные механизмы

Гиперреактивность бронхов является ключевым функциональным нарушением бронхиальной астмы. Она определяется повышенной чувствительностью гладкомышечных клеток к стимуляторам бронхоконстрикции, таким как ацетилхолин, гистамин и лейкотриены.

Нейрогенные механизмы играют существенную роль в развитии гиперреактивности. Сенсорные нервы дыхательных путей становятся гиперчувствительными к механическим и химическим стимулам. Нейропептиды, такие как субстанция Р и нейрокинин А, выделяемые при раздражении, усиливают воспаление, способствуют бронхоспазму и увеличивают секрецию слизи. Нарушение баланса между симпатической и парасимпатической регуляцией приводит к преобладанию парасимпатического влияния, что вызывает стойкую склонность дыхательных путей к сужению.

Гладкомышечные клетки бронхов у пациентов с астмой демонстрируют изменённую реактивность вследствие изменений в кальциевом обмене и повышенной экспрессии рецепторов к бронхоконстрикторным медиаторам. Повышенная чувствительность к Ca^{2+} , нарушение функционирования ионных каналов и усиленная контрактильность создают условия для патологических сокращений бронхиальной стенки.

Ремоделирование дыхательных путей как результат хронического воспаления

Ремоделирование представляет собой структурную перестройку бронхиального дерева, возникающую вследствие длительного воспаления и гиперреактивности. Оно включает утолщение базальной мембраны, гипертрофию гладкомышечного слоя, увеличение числа бокаловидных клеток, фиброз подслизистой оболочки и усиление ангиогенеза.

Утолщение базальной мембраны формируется за счёт увеличения отложения коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Это снижает эластичность бронхов, ухудшает их способность расширяться и повышает сопротивление воздушному потоку.

Гипертрофия гладкомышечного слоя является следствием постоянной стимуляции бронхоконстрикторными медиаторами и приводит к усилению бронхоспазма и снижению обратимости обструкции.

Фиброз подслизистой оболочки нарушает структуру дыхательных путей, приводя к стойкому сужению просвета. Повышенная сосудистая проницаемость и локальный отёк усугубляют степень обструкции и нарушают вентиляцию лёгких.

Нейроиммунные взаимодействия и регуляция воспалительного процесса

Современное представление о патогенезе бронхиальной астмы выходит далеко за рамки классической иммунологической модели и включает сложную систему нейроиммунных взаимодействий, определяющих характер воспаления, степень бронхиальной гиперреактивности и особенности клинического течения заболевания. Нервная система дыхательных путей играет не менее важную роль, чем иммунная, поскольку сенсорные, симпатические и парасимпатические структуры формируют интегрированный ответ на внешние раздражители, определяя характер воспалительной реакции и уровень бронхоконстрикции. Дыхательные пути рассматриваются как орган, обладающий собственной нейроиммунной осью, которая регулирует плотность эпителиального барьера, секрецию слизи, тонус гладкомышечных клеток и интенсивность воспалительных процессов.

Ключевым компонентом нейроиммунной связи являются сенсорные нейроны, иннервирующие слизистую оболочку бронхов. Эти нейроны обладают высокой чувствительностью к механическим, химическим и температурным стимулам и способны быстро реагировать на присутствие аллергенов, токсинов, вирусов, загрязнителей воздуха и оксидативных факторов. При активации они выделяют широкий спектр нейропептидов, включая субстанцию Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-связанный пептид и вазоактивный интестинальный пептид.

Эти нейропептиды обладают способностью вызывать вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, стимуляцию секреции слизи и усиление воспаления, воздействуя как на эпителиальные клетки, так и на иммунные элементы воспалительного инфильтрата.

Особую роль играет взаимодействие сенсорных нейронов с тучными клетками. Тучные клетки располагаются в непосредственной близости к нервным окончаниям, что обеспечивает быструю передачу сигналов между нервной и иммунной системами. Нейропептиды, выделяемые нервными волокнами, способны индуцировать дегрануляцию тучных клеток независимо от классического IgE-пути. В ответ тучные клетки выделяют гистамин, триптазу, простагландины и лейкотриены, усиливающие бронхоспазм и воспаление. Этот тип взаимодействия формирует так называемое «нейрогенное воспаление», которое характеризуется стремительным развитием симптомов и высокой степенью тяжести приступа.

Эозинофилы и нейтрофилы также активно взаимодействуют с нервной системой. Нейропептиды повышают их миграцию, активируют их дегрануляцию и усиливают локальное повреждение эпителия. Разрушение эпителиального барьера открывает доступ к сенсорным окончаниям, делая их ещё более чувствительными. Таким образом формируется порочный круг: воспаление делает нервные структуры гиперчувствительными, а активированные нервные волокна, в свою очередь, поддерживают и усиливают воспалительный процесс.

Парасимпатическая нервная система оказывает выраженное влияние на тонус дыхательных путей. Повышенная активность вагуса приводит к стойкому высвобождению ацетилхолина, который связывается с мускариновыми рецепторами гладкомышечных клеток и вызывает бронхоконстрикцию. У больных бронхиальной астмой отмечается повышение плотности мускариновых рецепторов, что делает дыхательные пути избыточно чувствительными даже к слабым стимулам. Нарушение парасимпатической регуляции способствует развитию ночных приступов, усилению секреции слизи, снижению эффективности мукоцилиарного клиренса и увеличению риска инфекционных осложнений.

Симпатическая нервная система, напротив, обладает противоположным действием, так как активация β_2 -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и подавлению воспаления. Однако при хроническом воспалении чувствительность β_2 -рецепторов снижается, что ограничивает бронходилатирующий эффект эндогенных катехоламинов и снижает эффективность β_2 -агонистов. Дисрегуляция симпатической системы усиливает неконтролируемость заболевания и способствует развитию тяжёлой, стероидорезистентной формы астмы.

Нейроиммунные механизмы в значительной степени определяют длительность и интенсивность воспалительной реакции. Эпителиальные клетки участвуют в передаче сигналов между нервной и иммунной системами. Под действием повреждающих факторов эпителий выделяет цитокины и алламаркины, такие как IL-33, TSLP и IL-25, которые активируют как иммунные клетки, так и нервные окончания. Эти вещества способствуют поддержанию хронического воспаления, усиливают гиперреактивность бронхов и изменяют порог чувствительности сенсорных нейронов.

Хроническая нейрональная стимуляция оказывает долговременное влияние на структуру и функцию дыхательных путей. При длительном течении астмы происходит ремоделирование нервных волокон, включая их гиперплазию и рост новых ветвлений в эпителиальный слой, что увеличивает плотность иннервации. Такая перестройка делает дыхательные пути ещё более чувствительными и формирует устойчивую склонность к бронхоспазму. Это объясняет, почему хроническая астма может прогрессировать даже при отсутствии выраженного воспалительного компонента в отдельные периоды.

Таким образом, нейроиммунные взаимодействия образуют фундаментальный пласт патогенеза бронхиальной астмы, объединяя нервную и иммунную регуляцию дыхательных путей в единую систему. Эти механизмы лежат в основе гиперреактивности бронхов, нарушений эпителиального барьера, изменения секреции слизи и формирования хронического воспаления. Понимание роли нейрональной регуляции открывает перспективы для разработки новых методов терапии, направленных на модуляцию нейрогенных путей, снижение чувствительности сенсорных нейронов и восстановление нормального взаимодействия между нервной и иммунной системами.

Метаболические аспекты и влияние системных факторов

Бронхиальная астма представляет собой заболевание, в котором локальное воспаление дыхательных путей тесно взаимодействует с системными метаболическими и эндокринными изменениями. Эти процессы формируют сложную сеть взаимосвязей, охватывающих энергетический обмен, гормональную регуляцию, работу иммунной системы и состояние различных органов и тканей. Метаболические нарушения не являются вторичными проявлениями заболевания, а участвуют в его патогенезе, определяя тяжесть течения, вариабельность симптомов и ответ на терапию.

Одним из наиболее значимых факторов является активация стресс-реализующих систем организма, в частности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Повышение секреции кортикотропина и кортизола возникает как реакция на постоянный воспалительный процесс, гипоксию и приступы бронхоспазма. Хронически повышенный уровень кортизола вызывает широкий спектр метаболических последствий: усиливается глюконеогенез, изменяется чувствительность тканей к инсулину, повышается уровень глюкозы в крови,

нарушается липидный обмен и усиливается катаболизм белков. Метаболическая дисрегуляция, в свою очередь, становится одним из факторов, поддерживающих воспаление в дыхательных путях, поскольку гипергликемия и избыток свободных жирных кислот усиливают синтез провоспалительных цитокинов, нарушают работу эндотелия и изменяют тонус бронхиальных гладкомышечных клеток.

Важным элементом метаболической дисфункции является усиление окислительного стресса, который сопровождается увеличением концентрации активных форм кислорода в тканях лёгких и системном кровотоке. При астме окислительный стресс обусловлен как прямым воздействием воспалительных клеток, выделяющих большое количество свободных радикалов, так и нарушением антиоксидантной защиты организма. Снижение активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы приводит к накоплению токсичных кислородных метаболитов. Эти вещества повреждают липиды, белки и ДНК клеток дыхательных путей, нарушают мукоцилиарный клиренс, изменяют структуру эпителия и повышают чувствительность бронхов к бронхоконстрикторам. Окислительный стресс способствует ремоделированию дыхательных путей, стимулируя фибробласты, повышая синтез коллагена и утолщая базальную мембрану.

Системные метаболические нарушения также затрагивают работу иммунокомпетентных клеток. В условиях хронического воспаления изменяется энергетический профиль Т-лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов. Нарушается баланс между гликолизом и окислительным фосфорилированием, усиливается зависимость клеток от анаэробных путей энергоснабжения, что повышает их воспалительный потенциал. Иммунные клетки в условиях астмы демонстрируют выраженную резистентность к апоптозу, что способствует поддержанию воспалительного процесса и увеличению числа эозинофилов и Th2-лимфоцитов в дыхательных путях.

Особое значение имеет ожирение как фактор, радикально усиливающий тяжесть бронхиальной астмы и изменяющий её клинический фенотип. Жировая ткань рассматривается не только как депо энергии, но и как активный эндокринный орган, выделяющий широкий спектр адипокинов, включая лептин, резистин и адипонектин. При ожирении наблюдается хроническое низкоинтенсивное воспаление, сопровождающееся повышением уровня лептина и снижением адипонектина. Лептин обладает выраженными провоспалительными свойствами: он активирует макрофаги, стимулирует синтез TNF- α и IL-6, усиливает миграцию эозинофилов и повышает реактивность бронхиальных гладкомышечных клеток. Резистин способствует инсулинорезистентности и активации эндотелиального воспаления, что ухудшает микроциркуляцию в лёгких и усиливает гипоксию тканей. Снижение уровня адипонектина, наоборот, уменьшает противовоспалительную защиту, усиливает бронхиальную гиперреактивность и способствует прогрессированию ремоделирования дыхательных путей.

Образование жировых депо в грудной клетке и брюшной полости изменяет механические свойства респираторной системы. Повышение давления на диафрагму ограничивает амплитуду её движения, снижает объём вдоха и уменьшает растяжимость лёгочной ткани, что создаёт благоприятные условия для возникновения эпизодов бронхоспазма и тяжёлой экспираторной одышки. Эти механические факторы также усиливают гипоксию, которая в свою очередь стимулирует выработку HIF-1 α , изменяющего метаболические пути клеток дыхательных путей и повышающего их воспалительную активность.

Системные эндокринные факторы, включая дисфункцию щитовидной железы, нарушение секреции инсулина, повышение уровня андрогенов или эстрогенов, способны значительно влиять на астматический процесс. Гормональные изменения сопровождаются перестройкой работы гладкомышечных клеток, изменением реактивности β_2 -адренорецепторов и усилением воспаления. У женщин заболевание нередко обостряется в периоды гормональных колебаний, что подтверждает роль эндокринного компонента в астме.

Заключение

Бронхиальная астма является сложным иммунно-воспалительным заболеванием, в основе которого лежат глубокие нарушения иммунной реактивности, нейродегенеративных механизмов, структуры дыхательных путей и эпителиального барьера. Гиперреактивность бронхов, эозинофильное воспаление, ремоделирование дыхательных путей и нарушения нейроиммунной регуляции формируют характерные клинические проявления болезни. Понимание патофизиологических механизмов астмы позволяет разрабатывать более эффективные методы терапии, направленные на контроль воспаления, уменьшение гиперреактивности, восстановление барьерных функций и предотвращение структурных изменений бронхиального дерева.

Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Архипов В.В. Воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме. — СПб.: Питер, 2019.
3. Овчаренко С.И. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы. // Пульмонология. — 2021. — №3. — С. 5–18.
4. Биличенко Т.Н. Иммунологические механизмы гиперреактивности бронхов. // Иммунология. — 2020. — №4. — С. 21–30.
5. Кузнецов А.Н. Ремоделирование дыхательных путей при хронических заболеваниях лёгких. — М.: Медицина, 2018.