

Красновский А.Л.*; Григорьев С.П., Александров О.В., Лошкарёва Е.О., Корвяков С.А., Короткова Е.С.

ПРОВОКАЦИОННЫЕ БРОНХОКОНСТРИКТОРНЫЕ ТЕСТЫ В СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова"
Минздрава России, 119997, Москва, Россия

*Красновский Александр Леонидович. E-mail: alexkras758@yandex.ru

♦ Бронхоконстрикторные провокационные тесты широко используются во всем мире как для диагностики и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так и для контроля эффективности проводимой терапии. В обзоре представлены современные данные по использованию провокационных тестов в пульмонологии.

Ключевые слова: бронхоконстрикторные провокационные тесты; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких; метахолин.

Krasnovskiy A.L., Grigoriyev S.P., Aleksandrov O.V., Loshkareva E.O., Korviyakov S.A., Korotkova E.S.

THE PROVOCATION BRONCHO-CONSTRICTING TESTS IN MODERN PULMONOLOGICAL PRACTICE

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The provocation broncho-constricting tests are largely applied all over the world with the purpose of diagnostic and differentiated diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive disease of lungs and control of effectiveness of applied therapy. The review presents actual data concerning application of provocation tests in pulmonology.

Keywords: provocation broncho-constricting test; bronchial asthma; chronic obstructive disease of lungs; methacholine.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — наиболее частые диагнозы у пациентов с обструкцией дыхательных путей. Нередко у таких больных наблюдается значительная вариабельность степени обструкции, что указывает на повышенную чувствительность к окружающим раздражителям, приводящую к острому бронхоспазму [1]. Бронхиальная гипервосприимчивость (гипервосприимчивость дыхательных путей — ГДП) определяется как легче, чем в норме, вызываемое и избыточное сужение дыхательных путей в ответ на бронхоконстрикторный фактор (триггер). Термин "гипервосприимчивость" обобщает понятия гиперчувствительности (бронхоспазм в ответ на стимул меньшей, чем в норме, интенсивности) и гиперреактивности (более выраженный ответ на стимул одинаковой интенсивности).

Бронхиальная гипервосприимчивость — комплексное физиологическое нарушение, определяемое гетерогенностью патогенетических механизмов при БА и ХОБЛ. Основной причиной ГДП у больных БА чаще всего являются воспалительные изменения в гладкой мускулатуре, в то время как в случае ХОБЛ подчеркивается важность геометрических или структурных изменений в формировании гипервосприимчивости. В любом случае наблюдаемый бронхоконстрикторный ответ будет более значимым, если исходно имеется бронхиальная обструкция. Таким образом, бронхиальная гипервосприимчивость в ответ на провокационные стимулы, хотя и является основной характеристикой БА, не считается специфичной только для нее, поскольку встречается и при других заболеваниях, например при ХОБЛ, застойной сердечной недостаточности, муковисцидозе, бронхите, аллергическом рините. Кроме того, у некоторых людей существует ГДП при отсутствии каких-либо респираторных симптомов (генетическая предрасположенность) [1, 2].

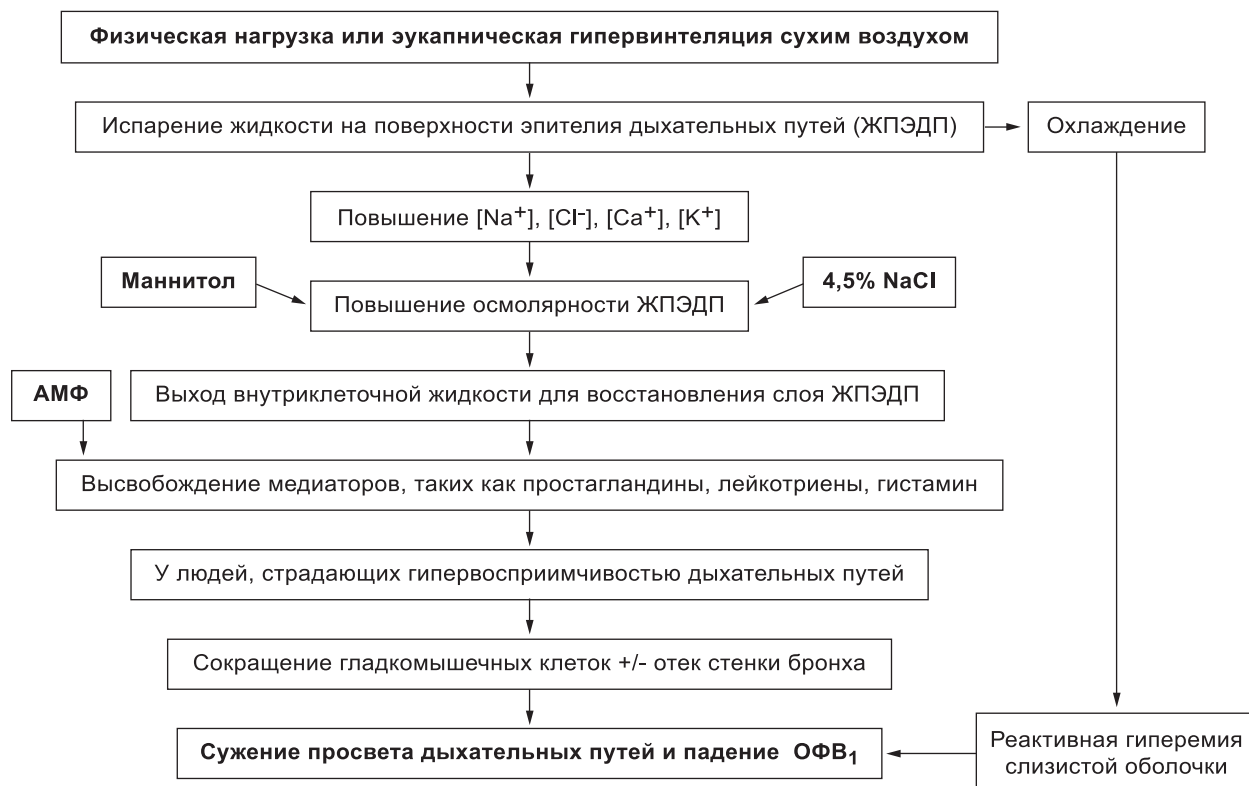
Изменения, лежащие в основе ГДП, целесообразно разделить на персистирующие (структурные) и вариабельные (воспалительные). К первым относятся субэпителиальный фиброз, гипертрофия гладкомышечных клеток бронхов, отложение межклеточного матрикса, а также изменения сосудов. В результате такого ремоделирования, особенно характерного для более тяжелого течения БА, стенки бронхов утолщаются, становятся менее податливыми, просвет их стабильно сужается, и все это ведет к более выраженной констрикции дыхательных путей в ответ на специфическую или неспецифическую стимуляцию (гладкомы-

шечные клетки отвечают на стимул меньшей интенсивности — гиперчувствительность, при этом увеличивается и выраженность сокращения — гиперреактивность). Вариабельный компонент ГДП представлен характерным для БА воспалением, интенсивность которого увеличивается под действием таких факторов, как инфекции, аллергены, профессиональные триггеры [3].

Оба выделенных компонента ГДП взаимосвязаны и взаимозависимы. Например, известно, что клетки, участвующие в воспалении бронхов (вариабельный компонент) у больных БА, при длительной инфильтрации играют важную роль в развитии структурных изменений в дыхательных путях, способствуя, таким образом, формированию персистирующего компонента ГДП. Сегодня имеется больше данных, свидетельствующих о более важной роли персистирующих (структурных), чем вариабельных (воспалительных), изменений бронхов в развитии ГДП [3]. В то же время, если учесть комплексность патофизиологических механизмов развития ГДП, становится очевидным, что в реализации ответа на различные провоцирующие стимулы в большей степени участвуют лишь некоторые из них. Поэтому вклад вариабельного или персистирующего компонента ГДП в бронхоконстрикцию зависит от типа провоцирующего агента [4]. Так, бронхоконстрикторный тест с метахолином (БТМ) позволяет оценить в большей степени персистирующий компонент, а неперямые стимулы — вариабельный [5].

Гипервосприимчивость дыхательных путей — не только патофизиологическая характеристика БА, лежащая в основе предрасположенности дыхательных путей к бронхоспазму под действием различных стимулов и, таким образом, предопределяющая типичную клиническую картину БА, но и прогностический фактор при обструктивных заболеваниях. Так, более выраженная ГДП к метахолину ассоциирована с большей скоростью ежегодного падения объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) при БА и ХОБЛ. ГДП также является фактором риска обострений при БА и смерти при ХОБЛ, т. е. может рассматриваться в качестве критерия тяжести течения этих заболеваний [6].

ГДП — универсальная черта, характерная для всех больных БА. Выраженность гипервосприимчивости у больных БА различна, а также непостоянна у каждого конкретного пациента. Степень ГДП коррелирует с тяжестью течения БА. При этом различные провоцирующие факторы, такие как вирусиндуцированное обострение БА, воздействие аллергенов и профессиональных



Механизм действия не прямых провокационных стимулов в диагностике гипервосприимчивости дыхательных путей.

триггеров, временно могут повысить ГДП, а лечение не только уменьшает выраженность бронхообструкции и способствует разрешению симптомов БА, но также может изменить степень ГДП. Эти наблюдения позволяют предположить, какие механизмы лежат в основе ГДП, в частности роль воспаления дыхательных путей в ее реализации [3].

В 1988 г. R. Pauwels и соавт. предложили подразделять методы диагностики ГДП в зависимости от механизма вызываемой бронхоконстрикции на прямые и не прямые [7, 8].

В прямых тестах используют фармакологические агенты (метахолин, гистамин, лейкотриены и простагландины), взаимодействующие непосредственно со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток, в результате чего происходит их сокращение. Больные БА часто гипервосприимчивы к таким стимулам. Поскольку склонность дыхательных путей к спазму при БА повышена, меньшая, чем в норме, концентрация бронхоконстрикторных веществ вызывает снижение ОФВ₁ на 20% по сравнению с исходной величиной (провоцирующая концентрация — ПК₂₀). Считается, что эффекты метахолина и гистамина отражают в большей степени персистирующий компонент ГДП (исходный калибр дыхательных путей и перестройка бронхиальной стенки (ремоделирование бронхов), которые могут изменяться либо не изменяться под действием ингаляционных глюкокортикостероидов — ИГКС) и в меньшей — выраженность бронхиального воспаления (инфильтрация эозинофилами и тучными клетками). Для проведения прямых провокационных тестов предпочтение чаще всего отдается метахолину потому, что ингаляции гистамина сопровождаются многочисленными нежелательными эффектами, такими как головная боль, приливы жара, охриплость голоса. Кроме того, воспроизводимость теста при использовании гистамина хуже.

Для получения достоверной, воспроизводимой информации, дающей возможность сравнить результаты различных тестов, необходима унификация и четкое соблюдение рекомендаций по выполнению провокационных тестов, так как на результаты влияет множество факторов [9]. Суть метода состоит в последовательной ингаляции через небулайзер растворов метахолина нарастающей концентрации. В начале исследования и после ингаляции каждого раствора определяют ОФВ₁, находя таким образом концентрацию, при ингаляции которой ОФВ₁ падает на 20% или более по сравнению с исходным значением.

Не прямые тесты основаны на высвобождении бронхоконстрикторов из клеток воспалительного инфильтрата (гистамина, лейкотриенов, простагландинов) и нервных окончаний (нейропептидов) под действием таких стимулов, как физическая на-

грузка (диагностика бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой, — БИФН), эукапническая гипервентиляция сухой газовой смесью (ЭГСГС), ингаляция гипертонических растворов (например, 4,5% NaCl) или порошка маннитола. Иными словами, не прямые стимулы вызывают спазм гладкомышечных клеток бронхов не прямо, а опосредованно (см. рисунок), и "работают" они через варибельный компонент ГДП (воспаление).

Провокационные бронхоконстрикторные тесты с метахолином и маннитолом широко используются для диагностики БА во всем мире [11].

Помимо перечисленных провокационных агентов, доступных для рутинного применения, существуют более сложные не прямые тесты с ингаляциями аденозинмонофосфата (АМФ), который стимулирует высвобождение медиаторов из тучных клеток, с метабисульфитом натрия и диоксидом серы (полагают, что эти агенты воздействуют на высвобождение нейропептидов).

С клинической точки зрения не прямые тесты лучше характеризуют восприимчивость дыхательных путей у больных БА, так как большинство приступов БА в реальной жизни провоцируются триггерами, действующими опосредованно (через клетки воспаления), — аллергенами, физической нагрузкой, инфекциями и др. Положительный ответ в не прямом тесте связан с наличием воспалительного инфильтрата в дыхательных путях, а также с реакцией гладкомышечных клеток на концентрации выделяемых клетками воспаления медиаторов. Выраженность ГДП в не прямых тестах уменьшается на фоне лечения. В 2007 г. в руководстве GINA (Глобальная инициатива по астме) бронхоконстрикторные тесты с физической нагрузкой и ингаляцией порошка маннитола включены в программу диагностики БА [10].

Сравнительная характеристика прямых и не прямых провокационных тестов приведена в таблице.

Прямые провокационные тесты оценивают функцию (реактивность) гладкомышечных клеток бронхов, в то время как варибельный компонент ГДП (воспаление) они характеризуют в меньшей степени. Реакция на не прямые стимулы зависит в первую очередь от выраженности воспаления в дыхательных путях, хорошо коррелирует с содержанием эозинофилов, результаты не прямых тестов при исключении аллергена или на фоне лечения ИГКС улучшаются быстрее и в большей степени, чем результаты прямых тестов. Наличие ГДП к маннитолу при фиксированной бронхообструкции, уменьшающейся на фоне лечения ИГКС, позволяет выявлять "астматический компонент" этой обструкции [8, 12].

ГДП в прямых провокационных тестах (с метахолином) не специфична и не позволяет провести дифференциальный диагноз между БА и ХОБЛ. Высокая специфичность в отношении

Сравнительная характеристика прямых и непрямых провокационных тестов в диагностике БА (пояснения в тексте) [8, 12]

Оцениваемый показатель	Прямые тесты	Непрямые тесты
Зависимость от функции гладкомышечных клеток	++++	++
Зависимость от калибра дыхательных путей	+++	+/-
Важность нормального ОФВ ₁	+++	+/-
Зависимость от воспаления в дыхательных путях	++	++++
Важность наличия симптомов незадолго до тестирования	+++	++++
Снижение ГДП на фоне лечения	Медленнее и в меньшей степени	Быстрее и в большей степени
Нежелательность глубокого вдоха	+++	?
Необходимые дозы провоцирующих стимулов	Низкие (высшая доза метахолина — 1 мг)	Высокие (высшая доза АМФ — 100 мг, маннитол — 600 мг)
Ограничение применяемых в тесте доз (для физических методов — интенсивности)	Нет	Есть (кроме маннитол?)
Чувствительность	Высокая	Низкая
Специфичность	Низкая	Высокая
Значение в диагностике БА	Исключение	Подтверждение; диагностика БИФН

Примечание. + — сила зависимости (чем больше +, тем больше сила); +/- — неизвестно, но, вероятно, зависимости нет.

диагностики БА показана для ЭГСГС, т. е. этот тест потенциально можно использовать для разграничения БА и ХОБЛ. У детей аналогичным потенциалом обладает АМФ: тест положителен у больных БА, но отрицателен при других обструктивных заболеваниях (муковисцидоз, облитерирующий бронхит, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктатическая болезнь) и у здоровых лиц. У взрослых АМФ такой дифференцирующей способностью не обладает [6].

Для выполнения прямых тестов требуются небольшие дозы провоцирующих веществ (так, при ингаляции метахолина в концентрации 16 мг/мл по часто используемому алгоритму высшей концентрации доза составляет приблизительно 1 мг). Концентрация веществ в непрямых тестах превышает аналогичный показатель в прямых в сотни раз (в 50—100 раз для АМФ, в 600 раз для маннитол). Поэтому, учитывая определенную растворимость веществ (для тестов с АМФ) и ограниченные физиологические возможности человека (для теста с физической нагрузкой или ингаляцией сухого воздуха), можно заключить, что использование высоких доз ограничивает применение непрямых тестов.

Для непрямых тестов характерен достаточно длительный рефрактерный период, причем показана перекрестная рефрактерность при использовании различных непрямых стимулов. Повторные прямые тесты можно выполнять через 24 ч.

Прямые тесты обладают достаточно высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, поэтому больше подходят для исключения БА, чем для ее подтверждения. Положительный результат БТМ помогает в диагностике БА, особенно если в процессе исследования появились симптомы, аналогичные тем, которые стали поводом для БТМ. Непрямые тесты, наоборот, обладают низкой чувствительностью (одна из причин — ограничение возможной дозы непрямых стимулов), но высокой специфичностью, поэтому предсказательное значение положительного результата высокое. Таким образом, отрицательный результат непрямого теста не исключает диагноза БА, но положительный с высокой вероятностью подтверждает диагноз, т. е. не прямые тесты полезны для подтверждения БА (лучше дифференцируют БА от неастматической бронхообструкции) и являются методом выбора для диагностики БИФН [8, 12].

Проанализировав результаты собственных и ряда других исследований, авторы обзора [8] пришли к следующим выводам: чувствительность БТМ в диагностике БА не так высока, как считалось ранее; у больных БА с нормальным базальным ОФВ₁ БТМ может оказаться отрицательным; положительный результат БТМ может быть связан с преходящим повреждением дыхательных путей в отсутствие БА; провокационный тест с маннитолом выявляет больше больных с ГДП, чем тест БИФН, однако результаты этих тестов не обязательно совпадают у одного и того же больного; у 20% больных с отрицательными результатами БТМ и провокационного теста с маннитолом все же имеется БИФН; ГДП к маннитолу может сохраняться в отсутствие повышенного уровня NO в выдыхаемом воздухе или эозинофилов в мокроте, поэтому положительный результат провокационного теста с маннитолом, как и положительный результат теста БИФН, может быть ранним признаком БА, а ГДП к этим стимулам уменьшается на фоне лечения ИГКС.

Выбор прямого или непрямого провокационного теста зависит от цели исследования. Если необходимо оценить выраженность и динамику острого воспаления, больше подходят не прямые тесты. Если учесть, что ГДП в прямых тестах связывают в большей степени с такими изменениями бронхов, как отек, гиперемия, васкуляризация, пролиферация и "микроокружение" гладкомышечных клеток, а также депозиция коллагена (т. е. с ремоделированием бронхов), прямые тесты могут быть полезны при оценке результатов лечения астмы за длительный период. В ряде случаев для достоверного исключения или подтверждения диагноза БА может потребоваться сочетание прямого и непрямого провокационных тестов. Показано, что провокационные тесты с метахолином и маннитолом можно проводить в один день с перерывом между тестами более 1 ч (принимая первым должен выполняться тест с маннитолом, не влияющий на ПК₂₀ метахолина, в то время как при обратной последовательности чувствительность дыхательных путей к маннитолу снижается) [13].

Наиболее эффективной группой препаратов в лечении БА являются ИГКС, которые через ряд механизмов уменьшают выраженность воспаления в бронхах и ГДП. Самые доступные и простые методы оценки тяжести течения БА и эффективности лечения ИГКС — выявление симптомов и характеристика динамики вентиляционной функции легких (функции внешнего дыхания — ФВД). Серьезным недостатком подбора доз ИГКС, основанного исключительно на оценке симптомов и показателей ФВД, является отсутствие четкой зависимости доза—эффект. У многих больных сопоставимое улучшение в виде облегчения симптомов и улучшения ФВД может быть достигнуто на фоне короткого курса как низких, так и высоких доз ИГКС. Таким образом, желательное определение объективных, измеряемых показателей воспаления, на которые можно было бы ориентироваться при подборе лечения больным БА [7].

Кроме того, отсутствие симптомов и нормальные показатели ФВД не гарантируют, что воспаление в бронхах купировано и ГДП снизилась, в то время как именно эти патогенетические звенья лежат в основе развития и прогрессирования БА [7]. В ряде исследований у больных с клинической ремиссией БА, т. е. при хорошем контроле заболевания, показано персистирование воспаления и ГДП, несмотря на продолжающуюся терапию ИГКС по схемам, рекомендованным в современных руководствах [14—18]. Хроническое воспаление в бронхах может приводить к структурной перестройке их стенок (ремоделированию), что ухудшает отдаленный прогноз заболевания [19, 20]. Следовательно, сохраняющаяся ГДП свидетельствует о недополученности БА и может использоваться в качестве важного дополнительного критерия эффективности лечения [21].

К настоящему времени предпринято много попыток объективизировать выраженность воспаления в бронхах с помощью неинвазивных методов для улучшения качества контроля БА [22, 23]. ГДП к бронхоконстрикторным стимулам при БА связана с их воспалением и ремоделированием [16, 24, 25] и является фактором риска быстрого падения вентиляционной функции легких [26]. Все это явилось основанием для исследования эффективности оценки ГДП как показателя качества лечения БА и дополнительного критерия при коррекции терапии.

Важное преимущество оценки ГДП перед исследованием клеток или медиаторов воспаления — интегральный характер этого показателя, который отражает совокупное влияние воспаления и ремоделирования как крупных, так и мелких бронхов на их функционирование [4].

Снижение ГДП к прямым стимулам показано на фоне лечения как низкими, так и высокими дозами ИГКС при коротких (недели) и длительных (месяцы, годы) курсах терапии, что коррелирует с улучшением контроля заболевания [7, 27—29]. В то же время на фоне лечения ИГКС ГДП к прямым стимулам полностью не исчезает. В связи с этим предложена гипотеза, которая объясняет ГДП к прямым стимулам не только (и не столько) выраженностью воспаления в дыхательных путях и активностью заболевания (вариабельный компонент ГДП), но и структурной перестройкой дыхательных путей (фиксированный компонент обструкции, персистирующий компонент ГДП).

В 1990 г. Е. Juniper и соавт. [28] опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния длительной (в течение года) терапии ИГКС на ГДП к метахолину. Это первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором показано, что уменьшение выраженности ГДП к метахолину сопровождается улучшением течения БА, снижением потребности в краткосрочных бронхолитиках и частоты обострений.

J. Sont и соавт. [30] провели сравнение эффективности двух стратегий лечения БА: общепринятой (режим дозирования ИГКС ориентирован на симптомы заболевания и вентиляционную функцию легких) и стратегии, в которой учитывается также выраженность ГДП (группа ГДП). Как и ожидалось в соответствии с дизайном исследования, выраженность ГДП в группе ГДП статистически значимо уменьшилась по сравнению с группой общепринятой стратегии. Улучшение контроля БА в виде снижения частоты обострений и увеличения базального (до ингаляции салбутамола) ОФВ₁ в группе ГДП достигалось за счет назначения удвоенной дозы ИГКС по сравнению с группой стандартной терапии (в среднем 800 мкг против 400 мкг). Авторы статьи делают вывод, что общепринятый подход к оценке тяжести течения БА и выбору соответствующего объема терапии не обеспечивает оптимального контроля заболевания. По их мнению, использование ГДП в качестве дополнительного критерия тяжести БА позволяет улучшить контроль заболевания, при этом не обязательно приводя к увеличению дозы ИГКС: ранее начало лечения с учетом ГДП за счет предотвращения прогрессирования заболевания в перспективе может обусловить снижение дозы ИГКС [30].

Исходя из того, что подбор минимальной эффективной дозы ИГКС позволит снизить частоту побочных эффектов этих препаратов, а также учитывая дороговизну ИГКС, Т. Leuppi и соавт. [13] предложили использовать показатели ГДП в бронхоконстрикторном тесте с гистамином и маннитолом для объективизации контроля БА при снижении дозы ИГКС.

Однако в современных руководствах определение длительности лечения ИГКС строится скорее на эмпирическом, а не на доказательном подходе. В то же время продолжающееся на протяжении года лечения высокими дозами ИГКС снижение выраженности ГДП (что отражает уменьшение выраженности воспаления и обратное развитие ремоделирования бронхов) позволяет рассматривать оценку ГДП как потенциальный критерий эффективности ИГКС и фактор, влияющий на выбор их дозы и срока применения.

W. Hofstra и соавт. [32] решили проверить основанную на полученных ранее данных концепцию, состоящую в том, что восприимчивость дыхательных путей к прямым и косвенным провокационным стимулам опосредуется различными патофизиологическими механизмами, поэтому доза и длительность терапии ИГКС неодинаково влияют на гипервосприимчивость в зависимости от стимула. Данное исследование подтвердило различие механизмов ГДП к физиологическим и фармакологическим стимулам. Практическое значение состоит в том, что для уменьшения БИФН достаточно применения низких доз ИГКС, что позволяет сократить количество побочных эффектов терапии, в то время как подавление хронического воспаления и предотвращение падения вентиляционной функции легких требуют длительной терапии препаратами более высокими дозами. При этом авторы отмечают, что нельзя исключить аналогичное уменьшение ГДП к метахолину на фоне ингаляций низкой дозы при более продолжительном лечении.

Главное отличие косвенных провокационных тестов от прямых состоит в том, что ГДП к косвенным стимулам на фоне лечения ИГКС может исчезать полностью. В ряде исследований показано, что ГДП к косвенным стимулам зависит от наличия в дыхательных путях эозинофилов и тучных клеток [33—35], количество которых снижается при лечении ИГКС [15]. Если

учесть, что ответ на косвенные стимулы связан с высвобождением медиаторов из этих клеток, станет понятно, что уменьшение ГДП к косвенным стимулам на фоне лечения — прекрасный объективный показатель, отражающий противовоспалительный эффект ИГКС [36].

Устранение симптомов и нормализация вентиляционной функции легких часто происходят на фоне сохраняющегося активного воспаления, оценить выраженность которого и не обойтись дозу стероидов для его купирования позволяет провокационный тест с физической нагрузкой, что было доказано в исследовании М. Duong и соавт. [33]. Это исследование подтверждает целесообразность использования теста БИФН для подбора адекватной дозы ИГКС.

В связи с тем что тест БИФН по методологическим причинам не может быть выполнен достаточно большому количеству больных БА (низкая толерантность к физическим нагрузкам, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и др.), разработаны и успешно применяются суррогатные косвенные тесты, результаты которых хорошо коррелируют с результатами теста БИФН. Восприимчивость дыхательных путей к гиперосмолярным аэрозолям существенно уменьшается или даже нормализуется при лечении ИГКС [36—39]. В исследованиях J. Brannan и соавт. [38] и Н. Koskela и соавт. [36] снижение восприимчивости дыхательных путей к маннитолу на фоне лечения ИГКС происходило параллельно со снижением выраженности симптомов и улучшением вентиляционной функции легких. Напротив, при отмене ИГКС у больных с контролируемым течением БА восприимчивость дыхательных путей к маннитолу увеличивалась, несмотря на то что клинически больные оставались стабильными. Повышение ГДП к маннитолу, как и увеличение количества эозинофилов в мокроте при постепенном снижении дозы ИГКС, позволяло прогнозировать развитие обострения БА: если ГДП к маннитолу оставалась на низком уровне, сохранялся хороший контроль БА и развитие обострения было маловероятно [31].

Таким образом, лечение БА под контролем показателей ГДП на косвенные стимулы позволяет подобрать минимально необходимую дозу ИГКС. Оценка реакции дыхательных путей на косвенные стимулы полезна и у больных с неочевидным диагнозом БА, которые, однако, получают ИГКС. Наличие ГДП подтверждает активное течение астмы и недостаточную дозу ИГКС; отрицательный тест говорит либо о том, что в данный момент БА контролируется, либо о том, что исходно установлен неверный диагноз. Если в той же ситуации у больного сохраняется ГДП к прямым стимулам, однозначный вывод невозможно сделать: либо у больного неконтролируемое течение БА, либо ГДП отражает ремоделирование дыхательных путей — персистирующий компонент [40]. Если регистрируется нормальная вентиляционная функция легких и нет ГДП к косвенным стимулам, ясно, что необходимости в β_2 -агонистах длительного действия нет. Аналогичное решение при сохранении ГДП к прямым стимулам неочевидно [7].

Оценка ГДП с помощью косвенных стимулов в качестве критерия подбора дозы ИГКС имеет преимущества перед исследованием эозинофилии мокроты и NO в выдыхаемом воздухе. Так, оценка эозинофилии мокроты возможна только при эозинофильном фенотипе воспаления у больных БА. В то же время показано, что ИГКС эффективны и при неэозинофильных фенотипах [4]. При нейтрофильном фенотипе также отмечается ГДП к косвенным стимулам [41, 42].

Четкая зависимость результатов косвенных провокационных тестов от выраженности текущего воспаления в дыхательных путях и соответственно высокая чувствительность к противовоспалительной терапии (уменьшение ГДП к косвенным стимулам на фоне терапии ИГКС) позволяют рассматривать нормализацию восприимчивости дыхательных путей к косвенным триггерам в качестве одной из целей лечения БА [12]. У больных БА в активной фазе БИФН встречается часто, отслеживание динамики выраженности БИФН — надежный способ оценки эффективности и подбора доз ИГКС в клинической практике [32, 36, 43]. Сильной доказательной базы для применения других косвенных провокационных тестов с этой целью нет, однако очевидна необходимость новых исследований [7].

Динамика ГДП к прямым и косвенным бронхоконстрикторным стимулам зависит, по всей видимости, не только от конкретного стимула и лекарственного препарата, но и от длительности лечения, используемых дозировок и способа доставки лекарственного вещества [5].

В заключение следует отметить, что в ряде исследований целесообразность оценки ГДП в качестве инструмента для подбора дозы ИГКС и принятия решения о дальнейшей тактике лечения не нашла подтверждения [21, 44]. На сегодня применение БТМ и других провокационных тестов в качестве дополнительного

критерия для контроля эффективности лечения БА и коррекции терапии является скорее предметом исследовательского интереса, чем инструментом в клинической практике. Необходима большая доказательная база для того, чтобы применение БТМ и непрямых тестов с этой целью было включено в рекомендации по ведению БА [12, 45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., ред. *Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство*. М.: Атмосфера; 2009.
2. Crapo R. O., Casaburi R., Coates A. L., Enright P. L., Hankinson J. L., Irvin C. G. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1): 309—29.
3. Busse W. W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138(2, Supp. 1): 4S—10S.
4. Sterk P. J. Airway hyperresponsiveness: using bronchial challenge tests in research and management of asthma. *J. Aerosol. Med.* 2002; 15(2): 123-9.
5. Covar R. A. Bronchoprovocation testing in asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27(4): 633—49, vi-vii.
6. Grootendorst D. C., Rabe K. F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1(2): 77—87.
7. Brannan J. D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138(2, Supp. 1): 11S—17S.
8. Cockcroft D. W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138(2, Supp. 1): 18S—24S.
9. Hewitt D. J. Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *Am. J. Ind. Med.* 2008; 51(10): 769—81.
10. Anderson S. D. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138(2, Supp. 1): 25S—30S.
11. O'Byrne P. M. Introduction: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138(2, Supp. 1): 1S—3S.
12. Cockcroft D., Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(5): 363—9.
13. Gade E., Thomsen S. F., Porsbjerg C., Backer V. The bronchial response to mannitol is attenuated by a previous methacholine test: but not vice versa. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39(7): 966-71.
14. Boulet L. P., Turcotte H., Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest*. 1994; 105(4): 1024—31.
15. Djukanović R., Wilson J. W., Britten K. M., Wilson S. J., Walls A. F., Roche W. R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145(3): 669—74.
16. Sont J. K., Han J., van Krieken J. M., Evertse C. E., Hooijer R., Willems L. N. et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax*. 1996; 51(5): 496—502.
17. van den Toorn L. M., Overbeek S. E., de Jongste J. C., Leman K., Hoogsteden H. C., Prins J. B. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(11): 2107—13.
18. Woolcock A. J., Peat J. K. Epidemiology of bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Rev. Allergy*. 1989; 7(3): 245—56.
19. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(17): 1194—200.
20. Woolcock A. J., Jenkins C. R. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. *Med. Clin. North Am.* 1990; 74(3): 753—65.
21. Koenig S. M., Murray J. J., Wolfe J., Andersen L., Yancey S., Prillaman B. et al. Does measuring BHR add to guideline derived clinical measures in determining treatment for patients with persistent asthma? *Respir. Med.* 2008; 102(5): 665—73.
22. Holgate S. T. The 1992 Cournand Lecture. Asthma: past, present and future. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(10): 1507-20.
23. Szefer S. J., Leung D. Y. M., eds. *Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management*. New York: Marcel Dekker; 1996.
24. Boulet L. P., Chakir J., Dubé J., Laprise C., Boutet M., Laviolette M. Airway inflammation and structural changes in airway hyperresponsiveness and asthma: an overview. *Can. Respir. J.* 1998; 5(1): 16—21.
25. Bradley B. L., Azzawi M., Jacobson M., Assoufi B., Collins J. V., Irani A. M. et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88(4): 661—74.
26. Grol M. H., Gerritsen J., Vonk J. M., Schouten J. P., Koëter G. H., Rijcken B. et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(6): 1830—7.
27. van Grunsven P. M., van Schayck C. P., Molema J., Akkermans R. P., van Weel C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax*. 1999; 54(4): 316—22.
28. Juniper E. F., Kline P. A., Vanzieleghe M. A., Ramsdale E. H., O'Byrne P. M., Hargreave F. E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142(4): 832—6.
29. Meijer R. J., Kerstjens H. A., Arends L. R., Kauffman H. F., Koëter G. H., Postma D. S. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax*. 1999; 54(10): 894—9.
30. Sont J. K., Willems L. N., Bel E. H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(4, Pt 1): 1043—51.
31. Leuppi J. D., Salome C. M., Jenkins C. R., Anderson S. D., Xuan W., Marks G. B. et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(2): 406—12.
32. Hofstra W. B., Neijens H. J., Duiverman E. J., Kouwenberg J. M., Mulder P. G., Kueth M. C. et al. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29(6): 415—23.
33. Duong M., Subbarao P., Adelroth E., Obminski G., Strinich T., Inman M. et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest*. 2008; 133(2): 404—11.
34. Gibson P. G., Wlodarczyk J. W., Hensley M. J., Gleeson M., Henry R. L., Cripps A. W. et al. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(1): 36—41.
35. Porsbjerg C., Brannan J. D., Anderson S. D., Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38(1): 43—50.
36. Pedersen S., Hansen O. R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95(1, Pt 1): 29—33.
37. Anderson S. D., du Toit J. I., Rodwell L. T., Jenkins C. R. Acute effect of sodium cromoglycate on airway narrowing induced by 4.5 percent saline aerosol. Outcome before and during treatment with aerosol corticosteroids in patients with asthma. *Chest*. 1994; 105(3): 673—80.
38. Brannan J. D., Koskela H., Anderson S. D., Chan H. K. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology*. 2002; 7(1): 37—44.
39. du Toit J. I., Anderson S. D., Jenkins C. R., Woolcock A. J., Rodwell L. T. Airway responsiveness in asthma: bronchial challenge with histamine and 4.5% sodium chloride before and after budesonide. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18(1): 7—14.
40. Chowdhury B. A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(13): 1169-71.
41. Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J., Gibson P. G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11(1): 54—61.
42. Porsbjerg C., Lund T. K., Pedersen L., Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J. Asthma*. 2009; 46(6): 606—12.
43. Subbarao P., Duong M., Adelroth E., Otis J., Obminski G., Inman M. et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(5): 1008—13.
44. Nuijsink M., Hop W. C., Sterk P. J., Duiverman E. J., de Jongste J. C. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(3): 457-66.
45. Ward C., Pais M., Bish R., Reid D., Feltis B., Johns D. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002; 57(4): 309—16.

REFERENCES

- Chuchalin A. G., ed. *Functional diagnostics in pulmonology*. Practice guidance. [Funktional'naya diagnostika v pul'monologii: prakticheskoe rukovodstvo]. Moscow: Atmosphere; 2009. (in Russian)
- Crapo R. O., Casaburi R., Coates A. L., Enright P. L., Hankinson J. L., Irvin C. G. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1): 309—29.
- Busse W. W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138(2, Supp. 1): 4S—10S.
- Sterk P. J. Airway hyperresponsiveness: using bronchial challenge tests in research and management of asthma. *J. Aerosol. Med.* 2002; 15(2): 123—9.
- Covar R. A. Bronchoprovocation testing in asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27(4): 633—49, vi-vii.
- Grootendorst D. C., Rabe K. F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1(2): 77—87.
- Brannan J. D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138(2, Supp. 1): 11S—17S.
- Cockcroft D. W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138(2, Supp. 1): 18S—24S.
- Hewitt D. J. Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *Am. J. Ind. Med.* 2008; 51(10): 769—81.
- Anderson S. D. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138(2, Supp. 1): 25S—30S.
- O'Byrne P. M. Introduction: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138(2, Supp. 1): 1S—3S.
- Cockcroft D., Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(5): 363—9.
- Gade E., Thomsen S. F., Porsbjerg C., Backer V. The bronchial response to mannitol is attenuated by a previous methacholine test: but not vice versa. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39(7): 966—71.
- Boulet L. P., Turcotte H., Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest.* 1994; 105(4): 1024—31.
- Djukanović R., Wilson J. W., Britten K. M., Wilson S. J., Walls A. F., Roche W. R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145(3): 669—74.
- Sont J. K., Han J., van Krieken J. M., Evertse C. E., Hooijer R., Willems L. N. et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax.* 1996; 51(5): 496—502.
- van den Toorn L. M., Overbeek S. E., de Jongste J. C., Leman A., Hoogsteden H. C., Prins J. B. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(11): 2107—13.
- Woolcock A. J., Peat J. K. Epidemiology of bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Rev. Allergy.* 1989; 7(3): 245—56.
- Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(17): 1194—200.
- Woolcock A. J., Jenkins C. R. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. *Med. Clin. North Am.* 1990; 74(3): 753—65.
- Koenig S. M., Murray J. J., Wolfe J., Andersen L., Yancey S., Prilaman B. et al. Does measuring BHR add to guideline derived clinical measures in determining treatment for patients with persistent asthma? *Respir. Med.* 2008; 102(5): 665—73.
- Holgate S. T. The 1992 Courmand Lecture. Asthma: past, present and future. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(10): 1507—20.
- Szeffer S. J., Leung D. Y. M., eds. *Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management*. New York: Marcel Dekker; 1996.
- Boulet L. P., Chakir J., Dubé J., Laprise C., Boutet M., Laviolette M. Airway inflammation and structural changes in airway hyperresponsiveness and asthma: an overview. *Can. Respir. J.* 1998; 5(1): 16—21.
- Bradley B. L., Azzawi M., Jacobson M., Assoufi B., Collins J. V., Irani A. M. et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88(4): 661—74.
- Grol M. H., Gerritsen J., Vonk J. M., Schouten J. P., Koëter G. H., Rijcken B. et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(6): 1830—7.
- van Grunsven P. M., van Schayck C. P., Molema J., Akkermans R. P., van Weel C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax.* 1999; 54(4): 316—22.
- Juniper E. F., Kline P. A., Vanzielegheem M. A., Ramsdale E. H., O'Byrne P. M., Hargreave F. E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142(4): 832—6.
- Meijer R. J., Kerstjens H. A., Arends L. R., Kauffman H. F., Koëter G. H., Postma D. S. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax.* 1999; 54(10): 894—9.
- Sont J. K., Willems L. N., Bel E. H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(4, Pt 1): 1043—51.
- Leuppi J. D., Salome C. M., Jenkins C. R., Anderson S. D., Xuan W., Marks G. B. et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(2): 406—12.
- Hofstra W. B., Neijens H. J., Duiverman E. J., Kouwenberg J. M., Mulder P. G., Kuethe M. C. et al. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29(6): 415—23.
- Duong M., Subbarao P., Adelroth E., Obminski G., Strinich T., Inman M. et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest.* 2008; 133(2): 404—11.
- Gibson P. G., Wlodarczyk J. W., Hensley M. J., Gleeson M., Henry R. L., Cripps A. W. et al. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(1): 36—41.
- Porsbjerg C., Brannan J. D., Anderson S. D., Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(1): 43—50.
- Pedersen S., Hansen O. R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95(1, Pt 1): 29—33.
- Anderson S. D., du Toit J. I., Rodwell L. T., Jenkins C. R. Acute effect of sodium cromoglycate on airway narrowing induced by 4.5 percent saline aerosol. Outcome before and during treatment with aerosol corticosteroids in patients with asthma. *Chest.* 1994; 105(3): 673—80.
- Brannan J. D., Koskela H., Anderson S. D., Chan H. K. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology.* 2002; 7(1): 37—44.
- du Toit J. I., Anderson S. D., Jenkins C. R., Woolcock A. J., Rodwell L. T. Airway responsiveness in asthma: bronchial challenge with histamine and 4.5% sodium chloride before and after budesonide. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18(1): 7—14.
- Chowdhury B. A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(13): 1169—71.
- Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J., Gibson P. G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1): 54—61.
- Porsbjerg C., Lund T. K., Pedersen L., Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J. Asthma.* 2009; 46(6): 606—12.
- Subbarao P., Duong M., Adelroth E., Otis J., Obminski G., Inman M. et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(5): 1008—13.
- Nuijsink M., Hop W. C., Sterk P. J., Duiverman E. J., de Jongste J. C. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(3): 457—66.
- Ward C., Pais M., Bish R., Reid D., Feltis B., Johns D. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax.* 2002; 57(4): 309—16.

Получила 21.03.14
Received 21.03.14