

Исакова Г.Б., Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М.

## ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

УДК: 616.248-092-085

*Проблема бронхиальной астмы продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной пульмонологии. Несмотря на наличие большого арсенала высокоэффективных средств лечения, у части больных заболевание не поддаётся контролю, обуславливая увеличение смертности. В настоящее время контролируемое течение астмы наблюдается не более чем у 5% пациентов даже в благополучных и развитых странах. При этом группой особого риска являются в первую очередь больные с тяжелой бронхиальной астмой.*

*Морфофункциональные и клинические особенности тяжелой бронхиальной астмы, приводящие к необратимой бронхиальной обструкции, определяют особую тактику терапии пациентов с этой формой заболевания.*

*Bronchial asthma continues to stay the most topical problem of up-to-date pulmonology. Despite in the presence of high-performance arsenal of treatment facilities some part of asthmatic patients have uncontrolled current which leads to increase in death-rate. Today controlled asthma is observed no more than 5% of patients even in successful and developed countries. At the same time particular risk group is first of all patients with severe bronchial asthma.*

*Morpho-functional and clinical features of severe bronchial asthma lead to irreversible bronchial obstruction and predetermine a special treatment tactics this group of asthmatics.*

### 1. Клинические особенности тяжелой бронхиальной астмы.

Проблема бронхиальной астмы (БА) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной пульмонологии, что объясняется повсеместным увеличением числа больных и утяжелением течения болезни. В настоящее время в мире насчитывается порядка 300 млн. больных БА. При этом ежегодно около 250 тыс. человек погибают от бронхиальной астмы, что свидетельствует о наличии тяжёлых форм болезни и недостаточном контроле этого заболевания (1,9).

Несмотря на успехи фармакологии, создание препаратов для комбинированной терапии, контролируемое течение астмы наблюдается не более чем у 5% пациентов даже в благополучных и развитых странах (11). Является очевидным, что чем тяжелее течение астмы, тем сложнее достичь над ней контроля. Больные с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) являются группой высокого риска, а

следовательно, нуждаются в особом внимании врача.

Известно, что ТБА имеет определенные клинические и функциональные особенности.

К клиническим особенностям тяжелой астмы относятся:

- ▶ постоянно выраженные симптомы заболевания;
- ▶ ограничение физической активности, частые обострения заболевания.

Функциональными признаками являются:

- ▶ понижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) ниже 60% должной величины;
- ▶ суточная вариабельность этих показателей более 30% от исходного уровня.

ТБА часто сопровождается обострениями, угрожающими жизни больного, а также высоким риском смерти и инвалидизации пациентов.

Однако, неоднородность клинического течения заболевания у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы, позволяет предполагать, что не у всех пациентов с трудно контролируемой БА имеется тяжелое течение заболевания (2,9). Во многих случаях, причиной плохого контроля является недостаточная базисная терапия у больных со средне-тяжелым или даже легким течением заболевания. К другим факторам, предрасполагающим к неконтролируемому течению астмы, относятся:

- ▶ сопутствующие заболевания, включая синуситы, дисфункцию голосовых связок, бактериальные и вирусные заболевания дыхательных путей, гастроэзофагальный рефлюкс;
- ▶ контакт с аллергенами и атмосферными загрязнителями;
- ▶ прием некоторых лекарственных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты и других НПВП, а также иАПФ;
- ▶ чрезмерное использование  $\beta$ -2-агонистов короткого действия;
- ▶ курение (активное и пассивное).

Таким образом, клиническое течение заболевания не всегда коррелирует с клинико-функциональной характеристикой степени тяжести бронхиальной астмы. Отсюда следует, что тяжелая БА является гетерогенным состоянием, объединяющим ряд синдромов,

отражающих тяжесть течения болезни и угрожающих жизни обострений (6).

*В настоящее время выделяют три основных клинических фенотипа тяжелой бронхиальной астмы:*

1. Нестабильная (brittle) астма - БА с частыми обострениями.
2. Хроническая ТБА - с выраженной бронхиальной обструкцией.
3. Стероидрезистентная БА.

**Нестабильная (brittle) астма** характеризуется внезапными тяжелыми обострениями, развивающимися в течение минут или часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы. *Выделяют два разных варианта нестабильной БА:*

*При первом* отмечается значительная вариабельность ПСВ (более 40% в течение дня, на протяжении не менее 50% времени в период в 150 дней) несмотря на адекватное лечение (применение высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС)).

*При втором варианте (интермиттирующая тяжелая астма)* наблюдаются внезапные острые приступы, возникающие в течение менее чем 3-х часов без объективной причины на фоне хорошо контролируемой астмы.

**Хроническая тяжелая бронхиальная астма** характеризуется постоянной бронхиальной обструкцией с эпизодами внезапного ухудшения или без них, требующей системной терапии кортикостероидами, т.к. заболевание плохо контролируется ингаляционными ГКС.

**Стероидрезистентная бронхиальная астма** встречается примерно в 5-10% случаев (2) и характеризуется резистентностью стероидных рецепторов к ГКС. Стероидная резистентность при бронхиальной астме определяется как отсутствие увеличения ОФВ1 более чем на 15% после недельного приема преднизолона в дозе 20 – 40 мг в день (9).

Представленные данные позволяют сделать вывод, что больные ТБА весьма различаются по клиническому течению заболевания. При этом, согласно проведенным исследованиям, наиболее тяжелое и неконтролируемое течение выявлено у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой в сочетании с сенсibilизацией к бытовым, эпидермальным и растительным аллергенам, а также у стероидозависимых больных (1).

## II. Аспекты патогенеза тяжелой бронхиальной астмы.

### 1. Морфофункциональные особенности ТБА.

Клиническая неоднородность тяжелой астмы предполагает и патофизиологическую неоднородность этого варианта заболевания. Рядом исследователей были предприняты попытки выявить возможные различия в воспалении между ТБА и контролируемой астмой. При этом было установлено, что воспаление при ТБА имеет свои особенности и отличия от воспаления при контролируемой астме. Тяжелая астма характеризуется большим участием эозинофилов и нейтрофилов в развитии хронического воспаления.

Исследования M.L.Sans и соавт. (17) доказали, что уровень эозинофилии крови у больных с ТБА достоверно выше, отрицательно коррелирует с показателями ФВД и положительно – с тяжестью клинической симптоматики. Продукты дегрануляции эозинофилов, в частности эозинофильная пероксидаза, оказывают влияние на особенности воспалительной реакции при бронхиальной астме – возникновение деструкции, десквамации бронхиального эпителия и гиперреактивности дыхательных путей. С.И. Овчаренко с соавторами (22) показали, что существует прямая зависимость между уровнем эозинофилов в лаважной жидкости и тяжестью течения БА. При этом у больных бронхиальной астмой не просто изменяется количество эозинофилов, но происходит их качественное изменение: начинают преобладать эозинофилы низкой плотности, которые более активны и выделяют большее количество биологически активных веществ. Повышение уровня эозинофилов сопровождается более высоким уровнем ИЛ-5, являющихся хемоаттрактантом для эозинофилов в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с ТБА (21). Доказано, что высокий уровень ИЛ-5 сохраняется в крови больных ТБА и после терапии системными глюкокортикостероидами.

Параллельно проведен ряд исследований, доказывающих роль нейтрофилов в формировании воспаления при ТБА. Показано, что у пациентов с тяжелой БА содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и мокроте в 2 раза выше, чем у больных с нетяжелым течением заболевания (19). В свою очередь, данный факт сочетается с повышенным уровнем ИЛ-8 (хемоаттрактанта для нейтрофилов).

Таким образом, определение уровня ИЛ-5 и ИЛ-8 в сыворотке крови может служить критерием тяжести течения БА, эффективности терапии и прогноза заболевания (4,18).

Установлено, что при ТБА помимо иммунологических, патофизиологических и патохимических механизмов воспаления происходит фиброз базальной мембраны и

ремоделирование бронхов (10). Гистоморфологические исследования биопсийных материалов бронхов, полученных после смерти больных ТБА, показали повышение объема мышечной массы, что способствовало утолщению стенки воздухопроводящих путей и развитию необратимой обструкции. Возможным механизмом гиперплазии гладкой мускулатуры, по мнению R.A.Panettier J. и соавт. (20) является повышенный уровень эндотелина -1, который может потенцировать пролиферативные эффекты митогенов.

Следовательно, при ТБА происходит формирование необратимой бронхиальной обструкции, а также существуют определенные иммунологические, цитологические и морфофункциональные особенности, предопределяющие клинико-функциональную характеристику пациентов с этой формой заболевания.

#### *2. ТБА и гиперреактивность бронхиального дерева.*

Согласно имеющимся в литературе данным, тяжелая бронхиальная астма характеризуется высокой степенью бронхиальной гиперреактивности и высоким сопротивлением дыхательных путей воздушному потоку (6). Существует прямая корреляционная связь между степенью бронхиальной гиперреактивности и тяжестью бронхиальной астмы. Однако, высокая гиперреактивность бронхов (ГРБ) не только является признаком тяжелого течения астмы, но и в свою очередь может служить маркером прогнозирования неконтролируемого течения заболевания у больных со средне-тяжелой и даже легкой БА. Проведенные нами исследования подтверждают, что лица с одинаковой степенью тяжести БА и одинаковой пороговой дозой раздражителя (обзидана) дают неодинаковый ответ со стороны проходимости дыхательных путей.

В частности, при проведении бронхопровокационной пробы пациентам с легким персистирующим течением бронхиальной астмы выявлено, что в зависимости от выраженности бронхообструктивного ответа по данным ОФВ1 все больные подразделяются на 3 подгруппы:

1гр. – пациенты с низкой степенью ГРБ (снижение ОФВ1 до 30% от исходного значения);

2гр.- характеризующиеся средней степенью ГРБ (критерий – редукция ОФВ1 30 – 39%);

3гр.- отличающиеся высокой степенью ГРБ (редукция ОФВ1 составила более 40%).

Последующее динамическое наблюдение в течение года показало, что у больных

БА с высокой степенью гиперреактивности бронхов участились дневные и ночные симптомы болезни. Пациенты этой подгруппы стали чаще пользоваться  $\beta$ -2-агонистами короткого действия, что сочеталось с повышением variability МСВ и снижением показателя ОФВ1. В 1-ой и 2-ой подгруппах пациентов клинические проявления болезни и функциональные показатели не претерпели существенных изменений.

Таким образом, наличие значительной степени гиперреактивности бронхиального дерева является неблагоприятным прогностическим признаком и возможно приводит к нестабильному протеканию заболевания с частыми обострениями.

### **III. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы тяжелого течения.**

Морфофункциональные и клинические особенности ТБА, приводящие к необратимой бронхиальной обструкции, предопределяют особую тактику терапии пациентов с этой формой заболевания. В связи с особенностями протекания заболевания, у многих больных с тяжелой БА не удается полностью контролировать астму, в связи с чем, целью лечения является достижение возможно лучших результатов (8):

- ▶ минимизация количества симптомов;
- ▶ минимальная потребность в  $\beta$ -2-агонистах короткого действия;
- ▶ максимально возможные показатели ФВД;
- ▶ минимальные побочные эффекты от принимаемых препаратов.

Ведение больных с тяжелой БА предполагает в первую очередь составление индивидуальной программы лечения для каждого пациента с учетом клинического фенотипа заболевания и причинных факторов.

*Программы лечения больных ТБА включают:*

1. Первичное лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При этом нет убедительных доказательств, подтверждающих большую эффективность более высоких доз иГКС (4).
2. Пероральные ГКС постоянно или длительными курсами. При доказанной нечувствительности к системным кортикостероидам, применение последних нецелесообразно.
3. Пролонгированные бронходилататоры (пролонгированные  $\beta$ -2-агонисты, теофиллины).

4. Применение антихолинэргических препаратов или их фиксированной комбинации с  $\beta$ -2-агонистами.

5. Использование  $\beta$ -2-агонистов короткого действия с частотой не более 3 – 4 раз в сутки.

Согласно ряду проведенных исследований, предпочтение отдается комбинированной терапии с использованием низких доз иГКС и пролонгированных  $\beta$ -2-агонистов или других средств базисной терапии (5,8). Высокая эффективность  $\beta$ -2-агонистов длительного действия при совместном применении с иГКС при тяжелой астме подтверждается как улучшением функции легких, так и предотвращением обострений

(7). В настоящее время существуют два комбинированных препарата: серетид (сочетание салметерола флутиказона) и симбикорт (сочетание формотерола и будесонида).

Дополнительный клинический эффект может дать применение антилейкотриеновых препаратов в комбинации с высокими дозами ингаляционных или системных ГКС (1). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) являются противовоспалительными препаратами, особенно показанными при БА, связанной с повышенным метаболизмом лейкотриенов, в первую очередь - при аспириновой астме.

За последнее десятилетие было проведено немало клинических исследований, доказывающих положительный эффект терапии рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами с блокирующим действием на IgE (омализумаб). Лечение омализумабом (Ксолар) уменьшает количество обострений БА, позволяет снизить поддерживающую дозу ГКС, а также сократить потребность в препаратах неотложной помощи у больных с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средне-тяжелого и тяжелого течения (3).

Однако, несмотря на наличие большого арсенала высокоэффективных средств лечения бронхиальной астмы, у части больных заболевание не поддается контролю, обуславливая увеличение смертности. В частности, к ряду нерешенных относится проблема кортикозависимой формы БА, поскольку у таких больных большинство рекомендуемых в настоящее время лекарственных препаратов недостаточно эффективны. Вот почему заслуживает пристального внимания применение у этой категории больных дополнительных методов терапии, среди которых

важное место занимает горноклиматическое лечение (12,15).

На сегодняшний день уже доказана достаточная эффективность применения высокогорной климатотерапии (ВГКТ) в лечении больных бронхиальной астмой, особенно при атопических формах заболевания. ВГКТ разносторонне и позитивно влияет на основные патогенетические звенья бронхиальной астмы, тем самым уменьшает клинические проявления, улучшает бронхиальную проходимость и подавляет гиперреактивность бронхов. Высокогорная климатотерапия больных кортикостероидозависимой формой БА по некоторым данным позволяет в 67% случаев добиться полной отмены или снижения дозы поддерживающих системных стероидов (12).

Таким образом, лечение тяжелой бронхиальной астмы предполагает комплексную терапию с использованием широкого спектра лекарственных препаратов, а также применением дополнительных немедикаментозных методов.

#### Список литературы:

1. Методические рекомендации. Бронхиальная астма/ Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера»2008. – 224с., ил.
2. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма//Лечебное дело. 2008. №2. С52-59.
3. Сучкова Ю.Б., Чучалин А.Г., Княжеская Н.П. и др. Отдаленные результаты длительной терапии моноклональными анти-IgE-антителами у больных атопической бронхиальной астмой тяжелого течения // Лечебное дело. 2008.№3. С.41-47.
4. Демко В.И., Салмина А.Б., Моргун А.В., Малиновская Н.А. Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами // Пульмонология. 2007.№3. С.41-47.
5. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых // Пульмонология.2004.№6. С.68- 77.
6. Княжеская Н.П. Особенности тяжелой бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. №1. С.15-20.
7. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой // Пульмонология. 2003.№1. С.75-79
8. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения:

- особенности патогенеза и лечения // Пульмонология.2003.№6. С.108-113.
9. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Сложная астма // Пульмонология. 2001. №1. С.94 – 100.
  10. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. архив. 2001; 73(3).С.5-9.
  11. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рос. мед. журн. 2000. Т.8. №12. С. 482 – 486.
  12. Сооронбаев Т.М. Показатели легочной вентиляции и реактивность бронхального дерева у больных бронхиальной астмой в процессе высокогорной климатотерапии. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Бишкек,1993. С.25.
  13. Bel E.H. Severe asthma //Breath.2006.V.3. P.129 – 139..
  14. Ayres J.G., Jyothish D., Ninan T. Brittle asthma // Paediatr.Respir.Rev. 2004.V.5 P.40 –44.
  15. Mirrakhimov M.M. Problems of High-Altitude Medicine // In: Progress in Mountain Medicine and High-Altitude Physiology. Ed. by Hideki Ohno, Toshio Kobayashy, Shigery Masuyama, Michiro Nakashima. Printing & binding:Dogura & Co ltd., Kyoto,1998. P.170-175.
  16. Chetta A., ForesiA., Del Donno M. et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease // Chest. 1997. V. 111. P. 852-857.
  17. Chetta A., ForesiA., Del Donno M. et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease // Chest. 1997. V. 111. P. 852-857.
  18. Sanz M.L., Parra A., Prieto I. et al. Serum eosinophil peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients. Allergy 1997. 52(4): 417-422.
  19. Onizuka R., Ishibatake H., Tanaka M., Kumamoto K. An investigation of the clinical utility of serum interleukin – 5 measurements in bronchial asthma patients. Jpn J. Thorac. Dis. 1997; 35 (11): 1215-1222.
  20. Wenzel S.E., Szeffler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. Am.J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (3, pt1):737-743.
  21. Panettieri RAJr., Goldie R.G., Rigby P.J. et al. Endothelin-1-induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor mediated phenomenon. Br J. Pharmacol. 1996; 118(1): 191-197.
  22. Virchow J.C.Jr., Kroegel C., Walker C., Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients of severe asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98(5, pt 2): 27-33.
  23. Овчаренко С.И., Романова Л.К., Филиппов В.В., Младковская Т.Б. Клинико-цитологические параллели при обострении бронхиальной астмы. Тер.арх. 1992.№1. С.57-58.