

И.А.БАРАНОВА, д.м.н., профессор, РГМУ, НИИ пульмонологии, Москва

# Бронхиальная астма, ТРУДНО ПОДДАЮЩАЯСЯ ЛЕЧЕНИЮ

**Бронхиальная астма (БА) — заболевание с четко очерченными клиническими, физиологическими и морфологическими особенностями, поэтому постановка диагноза обычно не вызывает трудностей.**

**В** настоящее время существуют две классификации БА. В России используется классификация БА по четырем ступеням тяжести в зависимости от выраженности симптомов до начала лечения, объему получаемой терапии и ответу на проводимое лечение: интермиттирующая, легкая персистирующая, персистирующая средней тяжести, тяжелая персистирующая. В то же время большое внимание уделяется внедрению новой классификации по уровню контроля с выделением контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА (табл.) [1]. В этом подходе отражено понимание того, что:

- тяжесть БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа на проводимую терапию;
- степень тяжести БА у конкретного пациента может изменяться в течение нескольких месяцев и лет;
- контроль над клиническими проявлениями БА может обеспечить адекватная терапия.

Для достижения полного контроля над течением заболевания назначение и последующая коррекция терапии должны осуществляться в виде непрерывного цикла: оценка уровня контроля над БА → лечение, направленное на достижение контроля над БА → наблюдение с целью поддержания контроля.

Для достижения контроля над БА сформировано пять ступеней с увеличивающимся объемом терапии (рис.). На любой из них пациенты должны использовать препараты неотложной помощи ( $\beta_2$ -агонисты короткого действия) по потребности. Если текущая терапия не обеспечивает контроль над БА, то осуществляют переход на более высокую ступень, повышая дозы и/или увеличивая количество назначаемых препаратов.

Большинство больных хорошо отвечают на проводимую терапию. Поэтому в случае сохранения контроля над БА в течение 3-х и более месяцев возможно установление минимального объема терапии и назначение наименьших доз препаратов,

достаточных для поддержания контроля, т.е. осуществление перехода на ступень вниз.

В том случае, когда пациент не достигает приемлемого уровня контроля над БА при лечении в режиме ступени 4 (принимает препарат неотложной помощи плюс 2 и более препаратов для контроля течения заболевания), считают, что такой больной страдает БА, трудно поддающейся лечению [1]. Назначение пероральных глюкокортикоидов (ступень 5) приводит к многочисленным осложнениям и не всегда сопровождается достижением необходимого эффекта.

Так, по данным исследования GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control) [2], добавление к лечению ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия в максимально реко-

мендованных дозах пероральных глюкокортикоидов позволило добиться адекватного контроля лишь у небольшого процента пациентов.

При трудно поддающейся лечению БА целесообразно проведение дополнительных диагностических мероприятий и систематизации лекарственной терапии.

## ■ ШАГ ПЕРВЫЙ

Необходимо убедиться, что пациент правильно проводит назначенную врачом терапию, т.к. самой частой причиной неудач в достижении контроля над БА является неправильное или неадекватное применение лекарственных препаратов.

## ■ ШАГ ВТОРОЙ

Необходимо пересмотреть диагноз и убедиться в том, что это действительно астма.

Астма — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперреактивностью дыхательных путей, которая приводит к эпизодам респираторных симптомов, а также обратимой

**■ Степень тяжести БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа на проводимую терапию.**

**■ Степень тяжести БА у одного пациента может изменяться в течение нескольких месяцев и лет.**

(спонтанно или под влиянием лечения) бронхиальной обструкцией. Но одышка и кашель могут быть симптомами и других заболеваний, многие из которых ассоциированы с обструкцией дыхательных путей.

Под «маской» астмы могут скрываться следующие заболевания:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- бронхоэктазы;
- муковисцидоз;
- облитерирующий бронхоиолит;
- хроническая сердечная недостаточность;
- туберкулез;
- обструкция верхних дыхательных путей;
- аспирация инородного тела;
- дисфункция голосовых связок;
- гипервентиляция/панические расстройства.

У взрослых БА наиболее часто приходится дифференцировать с ХОБЛ. Как правило, ХОБЛ — это болезнь пожилых людей с курением, хроническим или рецидивирующим инфекционным процессом в дыхательных путях в анамнезе. Астма же может развиваться в любом возрасте, но чаще возникает у молодых людей с анамнезом атопии. У пациентов с ХОБЛ симптомы прогрессируют с течением времени, мало вариабельны день ото дня, а у больных астмой они развиваются достаточно быстро под влиянием провоцирующих факторов.

**■ В случае сохранения контроля над БА в течение 3-х и более месяцев возможно установление минимального объема терапии и назначение наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля, т.е. осуществление перехода на ступень вниз.**

При проведении оценки функции легких при ХОБЛ выявляется наличие не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Но у пациентов с БА контакт с повреждающими агентами (особенно курение) также может привести к развитию постоянной бронхиальной обструкции и воспалительной реакции с чертами, характерными как для астмы, так и для ХОБЛ. Для выявления гиперреактивности дыхательных путей проводят тест с

метахолином, но положительный результат также не всегда означает, что пациент страдает БА. У более 2/3 пациентов с ХОБЛ, а также у больных с бронхиальной обструкцией, обусловленной другими заболеваниями, например, муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью, наблюдается бронхиальная гиперреактивность. При рентгенологическом исследовании и при БА, и при ХОБЛ часто выявляют ги-

перинфляцию, но буллезные изменения являются признаком ХОБЛ. В дифференциальной диагностике определенную роль играет оценка эффекта на проводимую терапию, т.к. больные БА чувствительны к проведению терапии ИГК, а у пациентов с ХОБЛ эффект менее выражен или отсутствует [3].

Облитерирующий (констриктивный) бронхоиолит развивается после респираторных инфекций, ингаляции повреждающих веществ, а также может быть ассоциирован с системным воспалительным заболеванием (болезнями соединительной ткани

Таблица. Уровни контроля над БА (GINA 2007 [1])

Характеристики	Контролируемая БА (присутствуют все ниже перечисленные признаки)	Частично контролируемая БА (любой признак в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или < 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели***
Ограничение активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/ пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или < 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ1)*	Нормальная	< 80% от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
	Отсутствуют	1 и более в год**	

\* ОФВ1 – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха.

\*\* Каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

\*\*\* По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА.

или воспалительными заболеваниями кишечника) и т.д. При исследовании функции внешнего дыхания выявляют необратимую бронхиальную обструкцию. Диффузионная способность часто снижена. При проведении компьютерной томографии с высоким разрешением выявляют мелкие разветвленные затемнения или центрилобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки, бронхоэктазы, участки мозаичной олигемии, особенно хорошо выявляемые при выдохе.

Диагноз БА иногда неправильно ставится при саркоидозе, т.к. у трети больных саркоидозом выявляют обструктивный компонент [4], такие пациенты могут ощущать значительное улучшение от терапии бронходилататорами и ИГК.

При сердечной недостаточности также может наблюдаться снижение  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких, поэтому при постановке диагноза БА необходимо тщательно собирать анамнез, оценивать факторы риска, проводить рентгенографию грудной клетки, ЭКГ и эхокардиографию.

К функциональной обструкции верхних дыхательных путей приводит дисфункция голосовых связок или «псевдоастма», характеризующаяся парадоксальным закрытием голосовых связок. Ограничение инспираторного потока вызывает появление хрипов, стридора, укорочения дыхания и одышки при физической нагрузке. Этот диагноз следует исключать у тех больных, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняются симптомы БА. Такие больные могут часто обра-

щаться за неотложной помощью, им нередко назначают массивную терапию, в т.ч. с использованием пероральных глюкокортикоидов, и даже проводят интубацию вследствие неправильно поставленного диагноза астматического статуса или об-

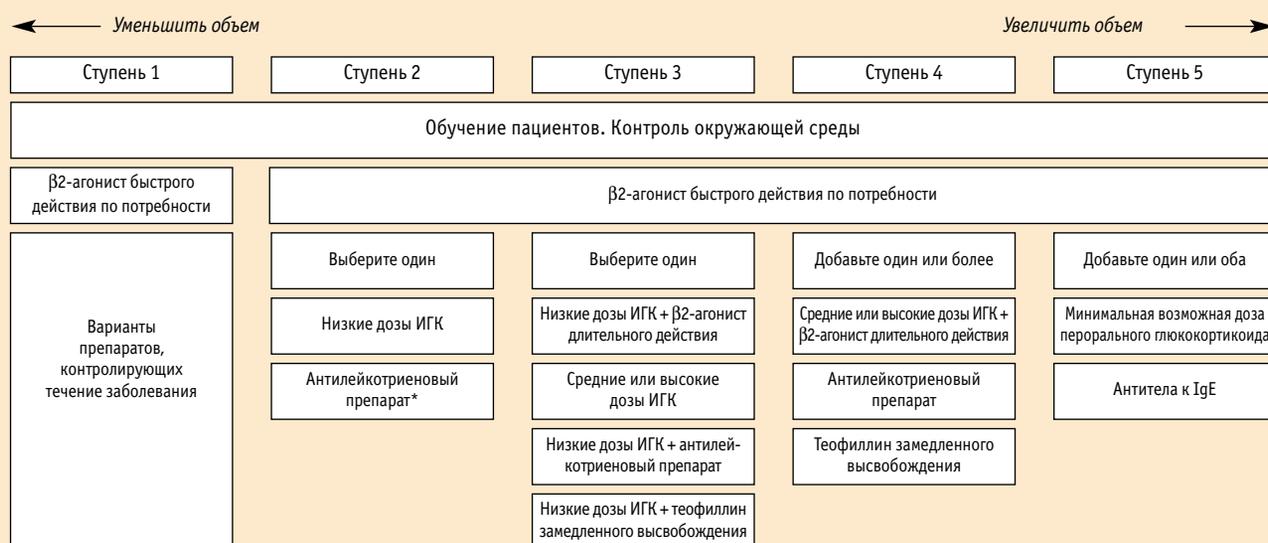
струкции верхних дыхательных путей. Дифференциально-диагностическое значение в этом случае имеет соотношение фазы вдоха и выдоха. Если расположить стетоскоп на

шее, то при БА можно зафиксировать короткий вдох и продолжительный выдох, а при синдроме дисфункции голосовых связок, напротив, выслушивается продолжительный вдох и короткий выдох. Вдох сопровождается появлением грубого дыхательного шума, а выдох свободен от спастических шумов. В период кризисного ухудшения при внешнем осмотре больных следует обратить внимание на западение, появляющееся на высоте вдоха в области югулярной ямки. Этот признак характерен только для больных с дисфункцией голосовых связок. Для подтверждения диагноза необходима консультация ЛОР-врача. Следует обратить внимание на то, что у ряда пациентов (12–56% случаев по данным различных исследований) может быть сочетание обоих заболеваний, поэтому при выявлении дисфункции голосовых связок не стоит резко отменять лечение астмы [3].

Диагноз БА может быть неправильно поставлен при синдроме гипервентиляции. Он всегда протекает с ярко выраженной эмоциональной окрашенностью и проявляется усиленным дыханием, нарастающей тревогой, ощущениями нехват-

**■ Обструктивный компонент выявляют у трети больных саркоидозом.**

**Рисунок. Ступени терапии БА (из GINA 2007 [1])**



\* Антагонист рецептора или ингибитор синтеза.

ки воздуха, невозможности вдохнуть или выдохнуть воздух полной грудью. Возможно появление чувства кома в горле, «мурашек» на коже, похолодания рук и ног или нестойкости походки. Может появляться страх потерять сознание или даже умереть. Возможны обмороки. Отсутствуют изменения показателей функции внешнего дыхания. Провокационный тест с метахолином отрицательный. В крови часто определяют гипокапнию.

Тревожные и панические состояния встречаются у 6—30% людей, действительно страдающих БА. Это может быть следствием назначения частых коротких курсов системных глюкокортикоидов, высоких доз бронходилататоров, частых госпитализаций. Нередко такие больные не соблюдают рекомендаций врача, что ведет к плохому контролю над течением БА.

### ШАГ ТРЕТИЙ

Необходимо оценить сопутствующие заболевания и состояния. Течение БА трудно контролировать при наличии других, не диагностированных или не леченых заболеваний, например, заболеваний верхних дыхательных путей (аллергический ринит, синуситы), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдроме обструктивного апноэ во время сна, ожирении, заболеваниях щитовидной железы и т.д.

Для развития астмы, а также ее тяжелого течения фактором риска является аллергический ринит. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что это заболевание диагностируется у 75—80% [5] больных БА. Лечение ринита может улучшить контроль над астмой.

Остается предметом дискуссии связь усиления симптомов БА, особенно ночью, с гастроэзофагеальным рефлюксом, хотя это состояние примерно в 3 раза чаще встречается среди больных БА [1]. У большинства таких больных имеется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Вероятность появления симптомов, за счет слабости нижнего пищеводного кольца, может усилить использование метилксантинов. Роль терапии, направленной на устранение рефлюкса, в контроле БА не ясна, хотя некоторым категориям больных такое лечение может принести пользу.

Определенные трудности возникают при сочетании БА с болезнями щитовидной железы. Причиной возникновения рефлекторных бронхоспа-

стических реакций может являться ретростернальное расположение зоба, иногда достигающего больших размеров. Вегетативные расстройства, развившиеся на фоне тиреотоксикоза, может усугублять терапия бронходилататорами. В современной клинической практике стали часто встречаться больные с тиреодитом и БА.

В последнее время установлена взаимосвязь БА с ожирением, хотя пока не выяснены ее механизмы. Показано, что у больных БА с ожирением при снижении веса уменьшается выраженность симптомов, болезненность, улучшается функция легких, а также общее состояние здоровья и качество жизни.

### ШАГ ЧЕТВЕРТЫЙ

Необходимо провести оценку триггеров астмы, которыми являются:

- курение табака;
- употребление кокаина;
- прием лекарств (аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов),  $\beta$ -блокаторов;
- аллергены;
- профессиональные сенсibilizatory;
- гормональные факторы;
- стресс.

Табакокурение является триггером обострения, а также причиной рефрактерности к проводимой терапии. Курящим пациентам может потребоваться назначение более высоких доз препаратов в связи с тем, что курение уменьшает чувствительность к ИГК. При обострении астмы у активных курильщиков проведение коротких курсов системных глюкокортикоидов не всегда приводит к возрастанию ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, редукции симптомов. Необходимо проконсультировать всех курящих пациентов с БА и предложить им принять участие в программах для желающих бросить курить.

У пациентов с тяжелой формой БА часто наблюдается гиперчувствительность к нескольким аллергенам. Профессиональную астму могут вызывать более 300 агентов. Ее следует предположить у пациентов с началом заболевания во взрослом возрасте, т.к. профессиональная астма составляет 9—15% всех случаев астмы взрослых [6, 7]. Кроме того, течение уже имеющейся БА под действием профессиональных аллергенов может ухудшаться.

В ходе проведенных исследований была доказана роль гормональных факторов в развитии

**■ Тревожные и панические состояния встречаются у 6—30% людей, страдающих БА.**

**■ Согласно эпидемиологическим исследованиям 75—80% больных БА имеют ринит.**

астмы и ее тяжелого течения у женщин. Показано, что при использовании заместительной гормональной терапии, а также с увеличением ее продолжительности (>10 лет) и дозы риск астмы возрастает [8]. Высокий индекс массы тела у женщин взаимосвязан с тяжестью астмы, а у женщин с ранним менархе эта взаимосвязь усиливается [9]. Также подтверждено развитие обострений БА перед менструациями.

#### ШАГ ПЯТЫЙ

Необходимо выделить фенотипы БА. Были предприняты многочисленные попытки выделения фенотипов астмы. Термин хроническая тяжелая астма включает несколько вариантов тяжелого течения БА, таких как рефрактерная астма, стероидозависимая астма, трудноконтролируемая (difficult-to-control) астма, нестабильная (brittle) астма и астма с необратимой обструкцией. Wenzel S.E. [10] в обзоре 2006 г. предложил выделять фенотипы по клиническим и физиологическим особенностям (тяжелая астма; астма с частыми обострениями; астма с хронической обструкцией дыхательных путей; астма, резистентная к терапии; астма, определяемая возрастом начала заболевания), по связи с определенными триггерами, по типу воспаления (эозинофильный, нейтрофильный).

Выделение фенотипов целесообразно проводить в том случае, когда это приводит к пониманию сути заболевания и дает информацию, необходимую для его лечения. При выделении таких форм заболевания, как аллергическая, аспириновая и/или эозинофильная БА, фенотипирование пациентов может принести определенную пользу. Определение этих фенотипов позволяет проводить целенаправленную терапию.

Основой терапии у пациентов с аспириновой БА (которая часто является эозинофильной), по-прежнему остаются глюкокортикоиды, но в каче-

стве улучшающего контроль над заболеванием дополнительного средства можно применять антилейкотриеновые препараты. Для лечения аспириновой БА также используется десенситизация к аспирину, однако ее необходимо проводить под наблюдением специалиста только в стационарных условиях.

Если при тяжелой аллергической БА контроль над заболеванием не достигается, на ступени 4 рекомендаций GINA (ИГК плюс  $\beta_2$ -агонист длительного действия и другие препараты, контролирующие течение заболевания) возможно назначение терапии антитела к Ig E. Анти-IgE (омализумаб) назначают пациентам в возрасте 12 лет и старше с повышенным уровнем IgE в сыворотке. Омализумаб – это рекомбинантное человеческое анти-IgE антитело. Препарат связывается с циркулирующим IgE и предотвращает его взаимодействие с рецепторами, расположенными на мембране тучных клеток и базофилов. Таким образом, снижается количество свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций [11]. Применение препарата снижает частоту симптомов и обострений, а также улучшает качество жизни пациентов. На фоне проведения данной терапии, по результатам большинства исследований, у пациентов удавалось снизить поддерживающую дозу ИГК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные БА, трудно поддающейся лечению, требуют большого внимания со стороны врача. Положительного эффекта можно добиться только при проведении тщательного и систематического обследования и лечения. Разработка и использование новых методов лечения позволяют улучшить контроль над лечением БА и повысить качество жизни пациентов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М., «Атмосфера», 2007.
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. //Am J Respir Crit Care Med. — 2004; 170: 836–844.
3. King C.S., Moores L.K. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. //Respiratory Care. — 2008; 53; 5: 568–580.
4. Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. //Clin Chest Med — 1997; 18: 755–785.
5. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Workshop report. //J Allergy Clin Immunol — 2001; 108: 5198–5240.
6. Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabbri L.M. Occupational asthma. //Am J Respir Crit Care Med — 2005; 172: 280–305.
7. Le Moual N., Siroux V., Pin I., Kauffman F., Kennedy S.M., for the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA). Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. //Am J Respir Crit Care Med — 2005; 172: 440–445.
8. Varraso R., Siroux V., Maccario J., Pin I., Kauffman F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. //Am J Respir Crit Care Med — 2005; 171: 334–339.
9. Skobeloff E.M., Spivey W.H., Silverman R., Eskin B.A., Harchelroad F., Alessi T.V. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. //Arch Intern Med — 1996; 156: 1837–1840.
10. Wenzel S.E. Severe asthma in adults //Am J Resp Crit Care Med. — 2005; 172: 149–160.
11. Price D. The use of omalizumab in asthma. //Prim.CareResp. J. — 2008; 17 (2): 62–72.