

УДК 616.248-08-07:612.225

А.Б.Пирогов, Ю.О.Семиреч

**ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ БРОНХОВ***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

Современная концепция фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) основана на достижении и поддержании контролируемого течения заболевания. В статье представлены результаты изучения возможностей достижения контроля над БА (GINA, 2007) у больных с холодовой бронхиальной гиперреактивностью под влиянием монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами. В исследование включено 76 больных БА в фазе обострения на 2 и 3 ступенях 24-недельного курса базисной терапии. Выявлена тесная корреляционная связь между параметрами холодовой бронхиальной гиперреактивности и показателями контроля над БА. Полный контроль над симптомами астмы был достигнут у 18% пациентов. Критериям полного и частичного контроля соответствовали 38,5% больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность бронхов, базисная терапия, контроль болезни.

SUMMARY

A.B.Pirogov, J.O.Semirech

**BRONCHIAL ASTHMA CONTROL
ACHIEVEMENT IN PATIENTS
WITH COLD AIRWAY
HYPERRESPONSIVENESS**

Modern conception of bronchial asthma (BA) pharmacotherapy is based on the achievement of control of the disease. The results of BA control (GINA, 2007) achievement study in patients with cold airway hyperresponsiveness under inhalation glucocorticosteroid monotherapy are presented in the article. There are 76 patients with BA exacerbation at the second and the third stages of 24-week basic therapy course. Close correlation connection between cold airway hyperresponsiveness parameters and BA control values has been revealed. The total control over asthma symptoms has been achieved in 18% patients. 38.5% BA patients with cold airway hyperresponsiveness were under total or part control.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, basic therapy, control of disease.

В широкомасштабных международных и национальных исследованиях последних лет по проблеме достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой (БА) эффективность фармакотерапии астмы в клинической практике рассматривается с позиций значимых изменений симптомов и обострений БА во взаимосвязи с показателями бронхиальной гиперреактивности (БГР), одного из важнейших патофизиологических компонентов, определяющих нестабильность дыхательных путей [1]. Актуальность такого подхода продиктована тем, что показатели контроля течения БА зависят от уровня снижения БГР, хотя динамика уменьшения проявлений БА и БГР на фоне лечения не всегда совпадают по времени [5, 7]. Большинство авторов [4, 6] придерживаются мнения о «опережающих» темпах положительной динамики клинико-функциональных показателей БА по сравнению с уменьшением степени выраженности БГР. В такой ситуации БГР выступает в качестве индикатора вероятности недостаточного фармакотерапевтического контроля процессов воспаления и ремоделирования в бронхах.

В литературе отсутствуют какие-либо сведения о том насколько совпадают изменения выраженности клинических симптомов БА, а соответственно и степени ее контроля в процессе лечебного периода с уровнем БГР, определяемой в провокационном тесте с холодным воздухом. В современном представлении так называемый феномен холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) довольно часто (в 60-70% случаев) регистрируется у больных БА, включая и легкие формы заболевания. Синдром хБГР имеет довольно сложный патогенетический механизм формирования и развития флюктуирующей бронхиальной обструкции под влиянием эндо - и экзогенных факторов в процессе динамического наблюдения, требующей обращения за медицинской помощью и госпитализации.

Цель исследования: изучить возможность достижения контроля над БА у больных с хБГР под влиянием длительной монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 76 больных БА смешанной формы с неконтролируемым течением заболевания (стадия обострения). Средний возраст пациентов 35,2±0,8 года. Легкое персистирующее течение БА диагностировано у 60 (78,9%) больных, среднетяжелое – у 16 (21,1%). На момент включе-

ния в исследование, на амбулаторном этапе, 68,4% пациентов принимали только короткодействующие β_2 -агонисты или нерегулярно использовали иГКС, 31,6% лечились низкими, несоответствующими степени тяжести заболевания дозами иГКС. Клинико-функциональное обследование пациентов, проводившееся исходно и по окончании 12 и 24 недель терапии, предусматривало: мониторинг клинических симптомов и ежедневную пикфлоуметрию в течение всего периода наблюдения, оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике (Master Lab Pro фирмы Erich Jaeger, Германия), выполнение стандартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-минутной изокпапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). Изменения реакции на холодовой стимул диагностировались по снижению объема форсированного выдоха за 1 с ($\Delta\text{ОФВ}_1$) $\geq 10\%$ от исходной величины [2]. В соответствии с результатами теста ИГХВ все пациенты были разделены на 2 группы: I составили 39 (51,3%) больных с хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $-14,96 \pm 1,14\%$); II – 37 (48,7%) пациентов с отсутствием хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $-6,23 \pm 1,11\%$). В контрольную группу включено 12 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью экспертной системы стандартных методов вариационной статистики [3]. Уровень значимости различий определялся с помощью парного и непарного критериев Стьюдента. Для сравнения качественных показателей использовали критерий К. Пирсона (χ^2). Значимость результатов корреляционного анализа оценивали по критерию Фишера.

В качестве препарата базисной терапии назначался бекламетазона дипропионат («Беклазон Эко», Norton HeaLTHCARE, Великобритания) в дозе до 500 мкг/сут (ступень 2) и 500-700 мкг/сут (ступень 3) до достижения контроля БА или максимально возможной на данной ступени дозы иГКС (1000 мкг/сут), с последующей поддерживающей терапией стабильными дозами иГКС. Симптоматическая терапия осуществлялась β_2 -агонистами короткого действия в режиме по требованию. Оценка уровня контроля над БА проводилась по критериям контроля астмы GINA (2007 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

По окончании 12-недельной базисной терапии иГКС в целом у больных БА, включенных в исследование, были установлены различия в ответе пациентов на предложенное лечение: контролируемое течение астмы имело место у 18 (23,7%), частичный контроль был достигнут у 33 (43,3%), неконтролируемое течение диагностировано у 25 (33,0%) больных. Сочетание клинико-функциональных проявлений полного и частичного контроля БА наблюдалось у 67% пациентов. На момент завершения 24-недельного курса противо-

воспалительной терапии стандартными дозами «Беклазона ЭКО» зарегистрирована тенденция к увеличению числа пациентов с контролируемым течением астмы до 36,8% на фоне уменьшения частично-контролируемой и неконтролируемой астмы (до 35,5 и 27,7% соответственно). Кроме того, отмечено некоторое возрастание частоты регистрации больных с частичным и полным контролем БА (72,3%).

Наибольшая чувствительность к терапии в обеих группах больных через 12 и 24 недели исследования прослеживалась со стороны ночных симптомов и утренней пиковой скорости выдоха, затем уменьшалась потребность в β_2 -агонистах короткого действия, наконец, снижались проявления симптомов в дневные часы. Примечательно, что для получения эффекта от проведенной фармакотерапии по отношению нивелирования вышеуказанных проявлений БА у пациентов без хБГР требовалось меньше времени. Так, у этой категории больных к моменту окончания 24 недель терапии определялась статистически более значимая положительная динамика в достижении стандарта «контролируемая» астма по критериям GINA, со стороны клинических симптомов БА и утренней пиковой скорости выдоха ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами I группы. Эти клинико-функциональные отличия в рассматриваемых группах больных в ответ на проводимую адекватную программную терапию четко просматриваются при анализе наличия возможных различий в уровне контроля БА.

Было установлено, что по окончании 12 и 24-недельной терапии БА во II группе преобладали пациенты с контролируемым течением астмы (соответственно 29,7% и 7,7%; $\chi^2 = 4,3$; $p < 0,05$) по сравнению с I группой (соответственно 45,9 и 18,0%; $\chi^2 = 3,7$; $p < 0,05$). Аналогичная картина прослеживалась в этих группах больных относительно достижения частичного контроля БА: в 25,6% и 20,0% случаев (I группа) и 48,6% и 43,2% случаев (II группа). Сочетанию критериев контролируемого и частично-контролируемого течения астмы соответствовали 33,3% и 38,5% пациентов I группы и 78,3% и 89,0% II группы (на этапах 12 и 24-недельного лечения соответственно).

Гораздо медленнее указанных отдельных и совокупности параметров, составляющих контроль БА, изменялись показатели хБГР. Так, в общей выборке больных с холододовым бронхоспазмом на раннем (12-недельном) этапе наметилась лишь тенденция к снижению хБГР: степень падения ОФВ_1 в ответ на ИГХВ снизилась с $-14,96 \pm 1,14\%$ до $-13,8 \pm 1,19\%$. По завершению 24-недельного срока диагностировалось уменьшение средних значений хБГР до $-12,05 \pm 1,27$, хотя и недостоверное по отношению к исходным ($p > 0,05$). Вместе с тем, в процессе динамического наблюдения у 3-х больных из группы с контролируемой БА с изначальным проявлением холодового бронхоспазма на

момент завершения исследования (24 недели) хБГР не определялась, в то же время у 4-х пациентов с неконтролируемой астмой с первоначально отрицательной реакцией на холодовой стимул сформировалась хБГР.

В результате анализа взаимосвязи показателей хБГР и контроля над БА было установлено, что высокие параметры хБГР, как правило, ассоциируются со снижением уровня контроля клинико-функциональных проявлений астмы ($r=-0,44$; $p<0,01$). Так, на момент окончания исследования в группе больных с контролируемым течением БА доля пациентов с низкими параметрами хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$ в диапазоне от -9,89 до -14,19%) в провокационном тесте была максимальной (81%), со средней степенью хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$ в диапазоне от -14,20 до -18,49%) составила 14,96% ($\chi^2=3,99$; $p<0,05$). В такой ситуации пациенты с высокой степенью хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 > -18,5\%$) не выявлялись. У больных с частично-контролируемой БА также в наибольшей мере (80%) определялись низкие значения хБГР по сравнению со средними (13,3%; $\chi^2=4,2$; $p<0,05$) и высокими (6,7%; $\chi^2=6,8$; $p<0,01$). В группе больных с неконтролируемым течением БА присутствовали все три степени хБГР: низкая, средняя и высокая (16,8; 62,2 и 31,0% случаев, соответственно). Таким образом, изменения реактивности бронхов под воздействием холодowego стимула у больных БА ассоциируется с формированием резистентности к монотерапии иГКС. В этой связи есть основания полагать о целесообразности использования у этой категории больных в качестве базисной терапии комбинированного препарата, обладающего высоким фармакотерапевтическим потенциалом (Симбикорт®).

Выводы

1. У больных БА с хБГР через 24 недели лечения в режиме монотерапии иГКС контроль над симптомами астмы был достигнут в 18% случаев.

2. Критериям полного и частичного контроля соответствовали 38,5% больных. Неконтролируемое течение астмы диагностировано у 61,5% пациентов.

3. У пациентов с хБГР выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями контроля над симптомами астмы и уровнем хБГР. При контролируемом течении БА определяется преимущественно (80,4%) низкий уровень хБГР, при неконтролируемой БА регистрируется только высокая степень хБГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г.Чучалина. М: Издательский дом «Атмосфера», 2008. 110 с.
2. Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2006. 42 с.
3. Ульяничев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука, 1993. 246 с.
4. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma / Ward C. [et al.] // Thorax. 2002. Vol.57, №4. P.309–316.
5. Control of mild to moderate asthma over 1-year with combination of salmeterol and fluticasone propionate / Lunback B. [et al.] // Respir. Med. 2007. Vol.100. P.2–10.
6. Optimal asthma control, starting with high doses inhaled budesonid / Reddel H.K. [et al.] // Eur. Respir. J. 2000. Vol.16, №2. P.226–23.
7. Sustained asthma control can eliminate airway hyperactivity: a 3 year study / Lunback B. [et al.] // ERS Annual Congress: abstract book. Munich, 2006. P.1291.

Поступила 09.09.2009

Алексей Борисович Пирогов, старший научный сотрудник,
675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22;
Aleksey B. Pirogov,
22 Kalinin Str., Blagoveshchensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru

