

# Особенности тяжелой бронхиальной астмы

**Н.П. Княжеская**

Особенности течения бронхиальной астмы (БА) у целого ряда больных заставляют особо выделять понятие **тяжелая бронхиальная астма (ТБА)**. Это гетерогенное состояние, которое требует тщательной диагностики и лечения.

*ТБА включает ряд клинических синдромов:*

- астматический статус (тяжелое обострение БА);
- внезапно возникшая тяжелая астматическая атака;
- медленно развивающаяся астматическая атака;
- острая тяжелая БА;
- фатальная БА;
- нестабильная БА;
- хроническая тяжелая БА.

Первые три термина отражают процессы обострения заболевания и темпы его развития.

Острой тяжелой БА называют острое начало болезни, которое протекает так тяжело, что угрожает жизни больного. Термин «фатальная БА» используют для описания внезапной смерти у больного, страдающего БА.

Термины «нестабильная БА» и «хроническая тяжелая БА» отражают особенности хронического течения заболевания.

Термином **нестабильная БА** описываются больные БА с якобы хорошо подобранным лечением, но с внезапно возникающими **тяжелыми обострениями БА** (ТОА). Выделяют две формы нестабильной БА. Первая характеризуется высокой вариабельностью пиковой скорости выдоха (ПСВ), хотя лечение подобрано на основании формулы. Обострению заболевания предшествует большой перепад между показателями утренней и вечерней ПСВ, превышающий 20%. Эти изменения всегда должны настораживать

врача, а проводимая терапия должна быть подвергнута тщательной ревизии. Вторая форма нестабильной БА характеризуется внезапным развитием ТОА, хотя исходно больной человек получал индивидуально подобранное лечение с хорошим эффектом. Ярким примером служат больные с переносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у которых может разыграться ТОА после приема провоцирующего лекарства.

Термин **хроническая тяжело протекающая БА** применяют в тех случаях, когда болезнь плохо контролируется ингаляционными глюкокор-

**Тяжелая бронхиальная астма не является однородным понятием, объединяя ряд синдромов, отражающих тяжесть течения болезни и угрожающих жизни обострений.**

тикоستيоидами (ИГКС), часто возникает необходимость в системных глюкокортикостероидах (ГКС). Критериями ТБА являются: постоянное наличие симптомов, частые ночные симптомы, ограничение физической активности и сна из-за симптомов БА, а также низкие функциональные показатели – ПСВ или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) не более 60% от должных показателей, суточный разброс ПСВ более 30%.

## Патоморфологические особенности

С современной точки зрения БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. Тяжелые формы БА связывают с процессом морфологической перестройки бронхиального дерева (ремоделинг), при котором происходят выраженные морфологические изменения (десквамация эпителиальных клеток, утолщение и фиброз базальной мембраны, гипертрофия бокаловидных желез, гипертрофия гладких мышц и ангионео-

генез) и видоизменяются функции многих клеток (эозинофилов, тучных клеток, миофибробластов). Более всего коррелирует с тяжестью БА гипертрофия гладких мышц бронхов: при ТБА мышечная масса возрастает более чем в 3 раза.

Снижение эффективности ГКС при ТБА связывают с изменениями спектра клеток воспаления, аккумулирующихся в слизистой дыхательных путей: эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественной миграции нейтрофилов.

Знание морфологических изменений, наступающих при ТБА, существенно меняет лечебные подходы; ве-

дется активный научный поиск новых препаратов для лечения ТБА. Особое внимание уделяется воздействию на ги-

пертрофию гладких мышц, где определенные перспективы связывают с ингибиторами лейкотриеновых рецепторов.

## Причинные факторы

Большой интерес представляет изучение причинных факторов, способных приводить к тяжелому обострению БА или предрасполагающих к неконтролируемому течению болезни.

**Неправильная тактика врача** является причиной ТБА в 15–20% случаев. Неправильная оценка врачом тяжести течения БА приводит к недостаточному объему противовоспалительной терапии. И напротив, возможно формирование ятрогенной стероидозависимости. Перенесенные ТОА следует считать фактором формирования ТБА, поэтому пациент, перенесший ТОА, должен расцениваться врачом как тяжелый больной и получать терапию соответствующей ступени.

Наиболее часто приводят к формированию ТБА **бактериальные и вирусные заболевания дыхательных**

**Надежда Павловна Княжеская** – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

**путей.** Если в норме иммунологический ответ на вирусное заболевание проявляется повышенной продукцией  $\gamma$ -интерферона, то при БА – повышенной продукцией интерлейкинов 4 и 5. Наиболее часто к обострению БА приводят коронавирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа. Обсуждается также роль персистенции респираторных вирусов в генезе ТБА.

Вирусные и бактериальные инфекции придаточных пазух носа рассматриваются как возможные факторы обострения БА.

Способны влиять на формирование ТБА хламидийная и микоплазменная инфекции.

**Лекарственные препараты** могут приводить к ТОА; в первую очередь это касается ацетилсалициловой кислоты и других НПВП. Среди больных аспириновой БА самый высокий процент смертельных исходов, что связывают с неосторожным назначением НПВП врачами разных специальностей. При этой форме заболевания часто приходится назначать системные ГКС. Применение ингибиторов лейкотриеновых рецепторов значительно улучшило прогноз при аспириновой БА.

К числу бронхоконстрикторов относятся  $\beta$ -блокаторы, поэтому они противопоказаны больным БА. Встречаются пациенты, которые длительное время успешно лечатся этой группой препаратов, однако часто после перенесенного вирусного заболевания их прием начинает провоцировать бронхоспазм.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) более чем в 30% случаев приводят к кашлю или даже вызывают обострение БА (у 4%). Необходимо отметить, что антагонисты рецепторов ангиотензина не провоцируют возникновение кашля и обострения БА.

Фактором развития ТБА может быть чрезмерное использование  $\beta_2$ -агонистов. Данные исследований подтверждают, что расходование более двух баллончиков  $\beta_2$ -агонистов в месяц повышает риск смерти.

На возникновение ТБА большое влияние оказывают **атмосферные загрязнители**, среди них выраженным бронхоконстриктивным действием

обладают озон, диоксиды серы и азота. Поллютанты потенцируют повреждающее действие аллергенов на дыхательные пути. Табачный дым вызывает выраженное нарушение мукоцилиарного клиренса, а некоторые его компоненты выступают в качестве аллергенов, вызывая сенсibilизацию.

В случаях ТБА необходим тщательный контроль всех возможных триггеров, в том числе и аллергенов. **Нераспознанный причинно-значимый фактор** может привести к неконтролируемому течению БА. Например, грибок *Alternaria* является одним из основных аллергенов, гиперчувствительность к которым ассоциирована с тяжелой и фатальной БА. До 15% случаев БА могут быть связаны с профессиональным контактом с аллергеном, хотя в повседневной практике этот факт распознается редко.

Одной из распространенных проблем при БА является **гастроэзофагеальный рефлюкс**, который встречается у детей со среднетяжелой и тя-

**Неправильная тактика врача является причиной тяжелого течения БА в 15–20% случаев.**

желой БА в 60% случаев. Отмечено улучшение течения БА при эффективном лечении рефлюкса  $H_2$ -гистаминоблокаторами.

По некоторым данным, у части пациентов причиной ТБА может быть **повышенный метаболизм лейкотриенов**.

Нельзя исключить наличие **генетической предрасположенности** к формированию ТБА.

**Стероидорезистентность** встречается в 5% случаев. Резистентность стероидных рецепторов к ГКС снижает эффективность базисной терапии. По определению, большинство больных ТБА получают системные ГКС или высокие дозы ИГКС, но ответ на терапию является переменным. У части тяжелых больных ответ на терапию имеется, но требует сверхвысоких доз ГКС. Такие больные могут стать “стероидозависимыми”. В других случаях даже высокие дозы ГКС дают минимальный ответ (или никакого). Эти пациенты могут считаться истинно стероидорезистентными, и, вероятно, их чрезвычайно мало.

ТБА характеризуется высокой степенью бронхиальной гиперреактивности, высоким сопротивлением дыхательных путей воздушному потоку и резким снижением эффективности бронхорасширяющих препаратов. Все три составляющие ТБА являются следствием воспалительного процесса в дыхательных путях. Установлено, что высокое сопротивление дыхательных путей находится в прямой зависимости от степени аккумуляции воспалительных клеток в стенке бронхов.

## Особенности постановки диагноза ТБА

### Анамнез и оценка симптомов.

Поскольку термин “тяжелая БА” объединяет различные фенотипы, возможно значительное разнообразие анамнеза, возраста начала заболевания, триггерных факторов, аллергологического статуса и выявляемых функциональных изменений, включая степень обратимости и вариабельность бронхиальной обструкции.

### Клиническое обследование.

У некоторых больных даже в период обострения при auscultации хрипы могут не выслушиваться, в то время как с помощью объективных исследований будет зарегистрирована значительная бронхообструкция за счет преобладающего вовлечения в процесс мелких дыхательных путей. Следует обращать особое внимание на развитие дыхательной мускулатуры, экскурсию нижнего легочного края, состояние межреберных промежутков: при ТБА вероятно обнаружение физических признаков гипервоздушности легких и признаков утомления дыхательной мускулатуры.

**Исследование функции внешнего дыхания (ФВД).** При ТБА у многих пациентов обнаруживается потеря эластических свойств легких, феномен “воздушной ловушки”, увеличение остаточного объема. Падение соотношения ФЖЕЛ/ЖЕЛ (ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ) должно настораживать как фактор риска фатальной БА.

**Пикфлоуметрия** – важный метод контроля БА и диагностики тяжести ее течения. Мониторирование БА с помощью пикфлоуметра дает врачу следующие возможности: определение

обратимости бронхиальной обструкции, оценка тяжести течения БА, оценка гиперреактивности бронхов, прогнозирование обострений БА, выявление профессиональной БА, оценка эффективности лечения. Для ТБА характерны суточные колебания ПСВ более 30%. Каждому больному БА показана ежедневная пикфлоуметрия.

**Оценка аллергологического статуса.** Длительная терапия ингаляционными и системными ГКС не является препятствием для проведения аллергообследования. Выявление, а затем устранение причинно-значимых аллергенов нередко способствует улучшению контроля над БА.

В ряде случаев кожные тесты приводят к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Поэтому часто проводится исследование специфических IgE в сыворотке крови. Эозинофилия крови и мокроты также свидетельствует об аллергическом процессе.

Проблема эозинофилии является ключевой в оценке диагноза БА. Если БА сопровождается высокой эозинофилией (>12–15%), то следует расширить обследование с целью исключения легочного васкулита и других системных заболеваний, а также решить вопрос, нет ли у больного БА грибковой сенсибилизации или паразитоза. У лиц с эозинофилией, утолщенной базальной мембраной слизистой бронхов и сниженным соотношением ФЖЕЛ/ЖЕЛ также выявляется больший риск фатальных событий в ближайшем будущем, чем в группе без эозинофилии.

Группа больных ТБА неоднородна по аллергологическому статусу: у части больных имеется четко очерченный атопический паттерн, у других не удается выявить сколько-нибудь значимых признаков аллергии. Тем не менее, всегда необходимо тщательное аллергообследование: нередко даже у стероидозависимых больных выявляется нераспознанная ранее аллергия, хотя и не всегда прослеживается временная связь между воздействием данного аллергена и развитием болезни.

### Дифференциальный диагноз

С целью дифференциальной диагностики ТБА проводят:

- клинический анализ крови (для выявления недиагностированной анемии, эозинофилии или других отклонений);
- общий анализ мокроты (ВК, грибы, атипичные клетки);
- ЭКГ (для исключения поражения миокарда);
- рентгенографию легких (для исключения объемных процессов в легких, поражения плевры, буллезных изменений, интерстициальных болезней легких и т.д.);
- компьютерную томографию легких (при подозрении на пороки развития легких, констриктивный бронхолит, интерстициальные болезни легких, для уточнения объемных и буллезных изменений);
- в некоторых случаях бывает необходима биопсия легких.

Несмотря на имеющиеся четкие диагностические признаки хронической нестабильной и хронической тяже-

### Больным БА, получающим системные ГКС, обязательно надо назначать высокие дозы ИГКС.

ло протекающей БА, возникает ряд сложностей при анализе пациентов с *другими заболеваниями, сопровождающимися бронхиальной обструкцией*:

- хроническая обструктивная болезнь легких;
- бронхоэктатическая болезнь;
- муковисцидоз;
- опухоли органов дыхания;
- легочные васкулиты;
- поражение верхних дыхательных путей, трахеобронхиальная дискинезия;
- синдром гипервентиляции;
- острая и хроническая левожелудочковая недостаточность;
- синдром апноэ–гипопноэ сна;
- грибковые поражения легких;
- констриктивный бронхолит.

БА может сочетаться с вышеперечисленными заболеваниями, что также обуславливает тяжесть ее течения.

### Стероидозависимость

Пациентам, которые вынуждены постоянно принимать системные ГКС, следует уделять особое внимание, а все случаи стероидозависимой БА требуют тщательной дифференциальной диагностики. Существует несколько вариантов формирования

стероидозависимости у пациентов с БА, среди которых плохой комплаинс пациента (взаимодействие с врачом), неадекватная терапия ИГКС (или ее отсутствие), ошибочная диагностика БА и собственно стероидорезистентность.

Многие врачи (особенно врачи общей практики) ошибочно считают, что нет необходимости назначать ИГКС больным БА, получающим системные ГКС. В действительности же, если пациент с БА получает системные ГКС, его следует расценивать как больного с тяжелой формой БА, имеющего прямые показания к назначению высоких доз ИГКС.

Причиной стероидозависимости может стать бронхиальная обструкция при системных заболеваниях (включая легочные васкулиты, например синдром Чарджа–Страусса), расцененная как БА. Отмена системных ГКС у этих больных может сопровождаться тяжелыми проявлениями системного заболевания.

В 5% случаев встречается стероидорезистентность, для которой характерна резистентность стероидных рецепторов к ГКС. В настоящее время различают два типа стероидорезистентности: больные с истинной стероидорезистентностью (тип II), не имеющие побочных эффектов при длительном приеме высоких доз системных ГКС, и пациенты с приобретенной резистентностью (тип I), у которых возникают побочные эффекты системных ГКС. Резистентность I типа, скорее всего, можно преодолеть повышением дозы ГКС и назначением препаратов с аддитивным действием.

Необходима разработка диагностических программ для пациентов, получающих адекватную терапию, с высоким комплаинсом, чувствительных к ГКС, но, несмотря на все это, испытывающих симптомы БА. Эти пациенты являются самыми «непонятными» как с патофизиологической точки зрения, так и в отношении терапии. Они нуждаются в тщательной дифференциальной диагностике для исключения других заболеваний, имитирующих клиническую картину БА.

### Легочные васкулиты

Нередко легочные васкулиты впервые проявляют себя симптомами

бронхиальной обструкции. Как правило, заболевание протекает тяжело, диагностируется как тяжелая БА и требует ежедневного приема системных ГКС.

При попытке отмены системных ГКС у пациента могут развиваться выраженные симптомы легочного васкулита. Подобные явления в виде синдрома Чарджа–Страусса были описаны при назначении антагонистов лейкотриенов и отмене системных ГКС. В настоящее время доказано, что развитие синдрома связано именно с резкой отменой системных ГКС, а не с назначением антагонистов лейкотриенов.

### Синдром гипервентиляции

Нераспознанный гипервентиляционный синдром у больных БА служит причиной неадекватной терапии, многочисленных консультаций, длительной нетрудоспособности. Своевременная диагностика гипервентиляционного синдрома не только дает возможность объяснить особенности клинической картины заболевания, но и позволяет оказать реальную помощь больному.

### Констриктивный бронхолит

Не исключено, что ряд больных с констриктивным бронхолитом ошибочно расценивается как больные БА. Это связано с наблюдающейся у них частичной обратимостью обструкции в ответ на бронходилатационную терапию и с отсутствием данных биопсии.

Только у половины больных с подтвержденным при биопсии констриктивным бронхолитом наблюдается классический “мозаичный” паттерн при компьютерной томографии высокого разрешения. Пока не был получен биопсийный материал, у этих пациентов (особенно с идиопатическим констриктивным бронхолитом) с легкостью могли неверно диагностировать ТБА, дебютировавшую у взрослого человека.

## Стратегия и тактика терапии

### Принципы терапии ТБА

1. Составление индивидуальной программы лечения для каждого пациента.

2. Выявление причинного фактора и, по возможности, его устранение: прекращение курения, контроль за

триггерами, выявление причинно-значимых аллергенов, профилактика инфекций, санация придаточных пазух носа, нормализация сна, борьба с рефлюксом.

3. Оценка и повышение комплайнса пациента: удобство использования средств доставки, правильность техники ингаляции, выполнение предписаний врача, эффективность препаратов, степень доверия врачу.

4. Широкое внедрение пикфлоуметрии в домашних условиях для

### Ведение больных ТБА предполагает комплексную терапию с обязательным назначением ИГКС.

оценки бронхиальной проходимости и распознавания ранних признаков обострения.

5. Медикаментозная терапия: важно оценить ее эффективность, удобство и правильность использования средств доставки.

При лечении БА в настоящее время применяют “ступенчатый” подход, когда интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести БА. Пациенты с ТБА относятся к 4-й ступени.

**ИГКС** являются основой лечения ТБА, применяясь как противовоспалительные средства в течение длительного времени для контроля течения БА. Основные представители ИГКС: беклометазона дипропионат (бекотид, беклазон и др.); будесонид (бенакорт, пульмикорт); флунизол (ингакорт); флутиказона пропионат (фликсотид). При ТБА используются высокие дозы ИГКС. Улучшают легочную депозицию препаратов и способствуют более эффективному и безопасному контролю БА порошковые ингаляторы (мультидиск, турбухалер, циклохалер), а также спейсер – при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов ИГКС (альтернатива – ингалятор, активируемый вдохом, например “Легкое дыхание”). При ТБА эффективным может быть применение будесонида (пульмикорт суспензия) через небулайзер.

**Системные ГКС** (метилпреднизолон, преднизолон, триамцинолон, бетаметазон) при ТБА следует назначать в наименьшей эффективной дозе. При длительном лечении альтернирующая

схема назначения и прием в первой половине дня способствуют минимизации побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях при лечении системными ГКС больному должны быть назначены высокие дозы ИГКС.

**β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия** (сальметерол – серевент, сальметер; формотерол – оксис, форадил; сальбутамола гемисукцинат – сальтос) широко используются в терапии ТБА в сочетании с ИГКС. β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия улучшают показатели ФВД, уменьшают потребность в β<sub>2</sub>-агонистах короткого действия, эффективны для предотвращения бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой, а также ночных приступов удушья.

Сальметерол и сальбутамола гемисукцинат используются только в качестве базисной терапии, но не для купирования острых симптомов или обострений. Формотерол обеспечивает быстрое начало действия (в течение 1–3 мин), поэтому может применяться и для купирования приступа.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия (в частности, формотеролом и сальметеролом) эффектов ГКС. При использовании β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия можно добиться контроля над воспалительным процессом в бронхиальном дереве значительно меньшими дозами ИГКС. Таким образом, терапевтически более выгодным является назначение комбинации ИГКС и пролонгированных β<sub>2</sub>-агонистов, чем удвоение дозы ИГКС.

**Теофиллины с медленным высвобождением субстанции.** При пероральном применении уменьшают частоту ночных приступов, тормозят раннюю и позднюю фазы астматического ответа на воздействие аллергена. Теофиллины могут вызвать выраженные побочные эффекты: головную боль, тремор, тошноту, рвоту, тахикардию, нарушения ритма сердца, боли в животе, жидкий стул. Необходимо мониторировать содержание теофиллина в плазме.

**Антагонисты лейкотриеновых рецепторов** (зафирлукаст – аколлат, монтелукаст – сингуляр) являются противовоспалительными препаратами

ми, применяются перорально. Препараты улучшают показатели ФВД, уменьшают потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, эффективны для предотвращения бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой. Особенно показаны при тех формах ТБА, тяжесть которых связана с повышенным метаболизмом лейкотриенов (аспириновая БА, синдром постнагрузочного бронхоспазма, реакции на холодный воздух и воздействие аллергена).

## Комбинированные препараты.

В настоящее время большое значение придается комбинированным препаратам (сочетание в одном ингаляторе  $\beta_2$ -агониста пролонгированного действия с ИГКС). Существуют две лекарственных формы: серетид (сальметерол + флутиказона пропионат) и симбикорт (формотерол + будесонид). Компоненты этих препаратов потенцируют действие друг друга и в совокупности оказывают выраженное противовоспалительное действие.

Недавно на фармацевтическом рынке появился отечественный комбинированный препарат биастен, со-

державший будесонид и сальбутамол в виде порошкового ингаляционного устройства циклохалера.

**При выявлении стероидного остеопороза** показано назначение корригирующих препаратов (альфакальцидол, препараты кальция, кальцитонины). Пересмотр лечения с уменьшением дозы или отменой системных ГКС при возможности может способствовать улучшению состояния костной ткани.

## Заключение

- Тяжелая БА представляет собой одну из самых сложных проблем современной пульмонологии.
- Гетерогенность этой группы больных требует проведения дифференциально-диагностических мероприятий.
- Все больные этой группы требуют особого внимания врача как группа высокого риска.
- Ведение больных ТБА предполагает комплексную терапию и высокие дозы применяемых препаратов.
- Независимо от клинической картины пациент с БА, получающий дли-

тельное лечение системными ГКС, должен быть расценен как страдающий БА тяжелого течения.

## Рекомендуемая литература

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.

Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.

Княжеская Н.П. // Consilium-Medicum. 2002. Т. 4. № 4. С. 189.

Огородова Л.М. и др. // Пульмонология. 2001. № 1. С. 94.

Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997.

Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12. С. 482.

Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment / Ed. by Holgate S. et al. London, 1993.

Difficult Asthma / Ed. by Holgate S. London, 1999.

Kips J.C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 996.

Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405. ●



## Пикфлоуметр

Прибор для определения пиковой скорости выдоха (PEF)

Преимущественное использование у пациентов с бронхиальной астмой для контроля течения заболевания, изменения проводимой терапии и предупреждения обострений

- Домашнее, амбулаторное или стационарное использование
- Быстрое и удобное измерение
- Диапазон значений: 60–900 л/мин
- Цветовая шкала должных значений

# Lassamed

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова),  
левое крыло, эт. 12; тел./факс: (095) 956-26-88;  
E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru



## Ингалятор

Компрессорный домашний ингалятор

- Компактные размеры и небольшой вес
- Распыление бронхолитических средств
- Для детей и взрослых
- Легкая сборка и очистка