

Л.А. ЯШИНА

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРУДНОЙ, ТЕРАПИЕРЕЗИСТЕНТНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Особую проблему составляет диагностика так называемой трудной, или терапиейерезистентной бронхиальной астмы (БА). Она определяется как БА с выраженными симптомами заболевания и ухудшением бронхообструкции несмотря на продолжающийся полный объем помощи в соответствии со ступенчатой классификацией заболевания. По данным различных авторов, тяжелая, или терапиейерезистентная БА составляет около 5–10 % случаев заболевания.

Известно, что приблизительно на 10 % больных с наиболее тяжелой астмой расходуется 50 % всех средств на это заболевание. Эти затраты связаны с использованием большого количества профилактических и симптоматических лекарственных средств, необходимостью проведения дифференциальной диагностики с использованием дорогостоящих исследований, частыми обращениями за неотложной помощью, госпитализациями, временной и постоянной утратой трудоспособности. Очень тягостными для самого пациента и членов его семьи являются и психологические аспекты снижения качества жизни при тяжелой, плохо поддающейся контролю БА.

Концепция резистентной к терапии БА включает три основные составляющие. Это болезнь и ее тяжесть, собственно больной и ведение больного, включая терапию. Различные комбинации этих составляющих могут привести к тяжелой, резистентной к терапии БА.

Таким образом, тяжелая для терапии БА включает заболевание, не контролируемое стандартной терапией, с низкой легочной функцией, тяжелыми клиническими проявлениями, гормонозависимое или гормонорезистентное.

Перед тем, как назначить конкретный план ведения и лечения больного с тяжелой астмой, необходимо разобраться с несколькими проблемами.

Прежде всего необходимо аргументированно ответить на вопрос, действительно ли мы имеем дело с астмой и только ли с астмой?

В этой связи необходимо исключить альтернативный или сопутствующий диагноз хронического обструктивного заболевания легких, когда обычно назначаемые в лечении бронхиальной астмы, в том числе и тяжелой, лекарственные средства малоэффективны.

Имитировать тяжелую БА могут и ассоциированный с психологическими проблемами синдром гипервентиляции, дисфункция голосовых связок.

Трудная для терапии БА, в действительности, может оказаться лишь синдромом бронхолегочного аспергиллеза или аллергического васкулита (синдром Чарджа-Стросса).

Менее часто встречающаяся проблема в дифференциальной диагностике тяжелой БА связана с внутрибронхиальной обструкцией — бронхолитиаз, грануломатозные заболевания (туберкулез, саркоидоз), инородное тело, опухоль, рубцовый стеноз; и внебронхиальной обструкцией — отек, ларингоспазм, дисфункция голосовых связок, увеличение лимфатических узлов, опухоль, увеличение щитовидной железы.

“Трудная” БА характеризуется постоянством или регулярностью дневных и ночных симптомов, ограничением жизненного стиля и ухудшением качества жизни, увеличением частоты использования β_2 -агонистов короткого действия (более 4, 6, 8 ингаляций в течение суток), курсов приема преднизолона, метилпреднизолона (более 2–3 в году), частыми обращениями за скорой помощью.

Отмечается резистентность заболевания к включению в плановую терапию высоких доз ингаляционных стероидов (>2000 мкг беклометазона; 1600 мкг будесонида, 1000 мкг флутиказона в сутки) в сочетании (или без) с пролонгированными β_2 -агонистами или теофиллином.

При этом характерны особые психосоциальные особенности, акцентуация симптомов, низкий уровень самооценки и небрежное отношение к своему здоровью. У некоторых больных могут иметь место внезапные тяжелые эпизоды БА с постепенным или острым началом и спонтанным разрешением. Однако у части больных эти эпизоды могут иметь фатальный исход.

В функциональном плане признаком тяжелой БА является отсутствие полной обратимости и в разной степени фиксированная бронхообструкция, не подверженная действию терапии, включающей и курс преднизолона. Отмечается характерное для хронического обструктивного бронхита, а не для обычного течения БА, ускоренное падение ОФВ₁ при длительном наблюдении, увеличивается спонтанная или индуцированная гиперреактивность бронхов, суточная вариабельность ОФВ₁, снижается ответ на бронходилататоры — β_2 -агонисты.

Патофизиология тяжелой астмы

Гетерогенная группа тяжелой БА обусловлена различными патогенетическими механизмами, задействованными у различных больных.

Продолжаются дискуссии о том, является ли трудная БА патогенетически отличной от таковой при умеренно тяжелой БА, но с проявлениями большей интенсивности или это качественно новое состояние с отличными патогенетическими механизмами, с включением процессов воспаления с другими профилями цитокинов и эффекторных клеток.

В слизистой бронхов и бронхиальной жидкости у больных тяжелой БА возрастает количество активированных цитокинов, таких как IL-5, GM-CSF. В то время как у больных тяжелой БА, находящихся на плановой терапии оральными стероидами, определяется нейтрофилез в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, эндо- и трансбронхиальных биоптатах слизистой. Увеличивается также количество тучных клеток, клеток, продуцирующих фиброгенные цитокины (TGF β).

В индуцированной мокроте у больных с терапией-резистентной БА определяется повышенное содержание эозин-катионного протеина, нейтрофилов, IL-8. Повышенное количество нейтрофилов определяется также при тяжелых обострениях астмы и в случае внезапного возникновения фатальных приступов астмы.

Проведение 24-часового мониторинга воспаления в бронхах при тяжелой ночной БА обнаруживает повышение эозинофилов, уровня супероксида и гистамина в бронхоальвеолярном лаваже в предутренние часы. В целом, у пациентов с тяжелой БА обнаруживается два варианта воспалительных изменений в бронхиальном дереве: 1) более выраженное, чем при средней степени тяжести БА, эозинофильное воспаление с более выраженной активностью медиаторов и субэпителиальным фиброзом бронхиальной стенки; 2) преимущественно нейтрофильное воспаление.

Однако больные с выражено тяжелой БА, как правило, принимают планово системные стероиды, которые также могут стимулировать нейтрофильное воспаление. Доказана также выраженная экспрессия воспалительных цитокинов (IL-5, IL-11; TGF β), хемокинов (эотаксин) и воспалительных клеток (Т-лимфоциты, эозинофилы) по мере утяжеления астмы. Динамика маркеров аллергического воспаления (содержание NO в выдыхаемом воздухе; эозин-катионного протеина в сыворотке), также коррелирует с тяжестью БА.

В развитии тяжелой, резистентной к терапии БА в ее фенотипической гетерогенности велика роль генетического полиморфизма и экспрессии генов. Так, отмечен полиморфизм IL-4, что приводит к гиперпродукции Ig E. Полиморфизм IL-10 приводит к снижению противовоспалительной активности медиаторов. Ответ на применение лекарственных средств при БА также частично генетически детерминирован. Полиморфизм β_2 -адренорецепторов может быть связан с десенситизацией рецепторов, отсутствием бронхолитического эффекта, развитием труднокупируемых обострений и прогрессированием тяжести БА. Идентифицирован также генетический полиморфизм 5-липоксигеназы, что может утяжелять течение астмы и модифицировать ответ на лечение с использованием ингибиторов лейкотриенов.

Ремоделирование бронхиальной стенки при трудной БА связано с комплексом структурно-функциональных изменений: утолщение гладкой мускулатуры бронхов вследствие гипертрофии и гиперплазии, активации миофибробластов: отложение коллагена под базальной мембраной; увеличения васкуляризации подслизистой; увеличение количества бокаловидных клеток в эпителии; изменение иннервации воздухоносных путей, нарушение

баланса металлопротеиназы/ингибиторы металлопротеиназы.

Для оценки степени тяжести и патофизиологии трудной/терапией-резистентной БА предлагается следующий перечень исследований: карта учета симптомов и использования β_2 -агонистов; спирометрическое (бодиплетизмографическое) исследование бронхиальной проходимости и легочных объемов, исследование диффузионной способности легких; исследование бронхиальной гиперреактивности в пробах с метахолином/гистамином; измерение суточной вариабельности ПОСвды; оценка качества жизни.

Ответ на фармакотерапию определяется с учетом оценки комплаенса к терапии и ингаляционной технике; бронхолитического ответа на β_2 -агонисты; ответа на курсовое применение системных кортикостероидов.

Рентгенологическое исследование легких проводится с целью исключения других заболеваний: бронхоэктазов, эмфиземы, облитерирующего бронхолита, экзогенного аллергического альвеолита, опухолевых, воспалительных процессов, приводящих к фиксированной эндо- и экзогенной бронхообструкции.

Компьютерная томография легких дает полезные данные об изменении степени утолщения бронхиальной стенки за счет гипертрофии бронхиальных мышц или отека подслизистой, что характерно для тяжелой БА и хорошо коррелирует с выраженностью симптомов БА.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа позволяет определить синусит, полипы, наличие которых, наряду с отсутствием адекватной терапии, способствует развитию тяжелой, резистентной к терапии БА.

Исследование крови включает развернутый анализ, с обязательным определением количества эозинофилов (желательно в динамике противовоспалительной терапии); определение сывороточных Ig G, Ig A, Ig M; определение общего и специфического Ig E; определение функции щитовидной железы (ввиду частого сочетания тяжелой, резистентной к терапии БА с тиреотоксикозом).

Полезно также исследование биомаркеров воспаления (содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе; эозинофилы и нейтрофилы в индуцируемой мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаваже).

В случае тяжелой БА велика ценность и фибробронхоскопии с получением биоптата слизистой бронха и гистологическим анализом материала. Наличие эозинофилов и активированных Т-клеток несмотря на проведение интенсивной кортикостероидной терапии может указывать на терапией-резистентность. В последних исследованиях показано, что у пациентов с тяжелой БА, при неэффективной терапии кортикостероидами в биоптате слизистой бронхов преобладают не эозинофилы, а нейтрофилы, которые становятся маркерами тяжелой хронической БА.

Фибробронхоскопия важна также для проведения дифференциальной диагностики тяжелой БА с экспираторным стенозом трахеи и бронхов на почве трахеобронхосклероза и стенозирующих процессов в бронхах различной этиологии.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой бронхов у больных тяжелой БА обнаруживаются такие структурные изменения в дыхательных путях как развитие

субэпителиального фиброза, отложение коллагена, увеличение количества сосудов в подслизистом слое и увеличение массы гладкой дыхательной мускулатуры.

Для исключения муковисцидоза у молодых больных с тяжелой неэффективно курабельной БА в показанных случаях рекомендуется проведение сахарного теста, потовой пробы и генетического исследования.

Проведение 24 часового пищевого рН-мониторинга рекомендуется при подозрении на гастроэзофагальный рефлюкс, как причину тяжелой, резистентной к терапии БА.

Исследование верхних дыхательных путей (возможно с проведением риноманометрии в функциональных пробах) важно для оценки роли фарингеальной и назальной обструкции в генезе тяжелой БА.

Проведение кожных тестов для выявления аэроаллергенов имеет значение и при тяжелой БА, с целью возможной их элиминации. Полезным может быть психологическое исследование пациентов с бедным комплаенсом для выявления и возможной коррекции психосоциальных факторов как причины неэффективной плановой терапии, или эмоционального стресса как причины тяжелых обострений БА.

После того, как в результате клинического, а в случае необходимости лабораторного и инструментального исследования, диагноз астмы не вызывает сомнений прежде всего необходимо убедиться в комплаентности пациента в отношении назначаемой терапии и мер профилактики контакта с предполагаемыми аллергенами. Даже наиболее корректно и тщательно с учетом патофизиологических особенностей конкретного больного, назначенное врачом лечение для достижения хорошего результата должно быть понято, осознанно, выполнено больным и проконтролировано врачом. В связи с этим очень важным этапом в лечении тяжелой БА должна быть разработка и внедрение образовательных программ, специфических именно для этой категории пациентов.

При тяжелой БА необходим тщательный анализ аллергологического и общего анализа заболеваний. Особое место в инициации и поддержании тяжести БА занимают: пищевая и лекарственно-индуцированная патология (нестероидные противовоспалительные средства, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), бытовая аллергия (экскременты тараканов, шерсть и перхоть домашних животных — кошки, собаки), аллергический ринит, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, дисгормональные расстройства (гипертиреоз, предменструальный синдром), гастроэзофагальный рефлюкс и др.

У пациентов с тяжелой БА, работающих на промышленном, сельскохозяйственном производстве, с лабораторными животными должны быть тщательно рассмотрены вероятные факторы развития профессиональной БА. Понятно, что без прекращения контакта с профессиональным аллергеном на рабочем месте добиться улучшения результатов лечения тяжелой БА проблематично.

Трудная для терапии БА описывается разными терминами: «острая тяжелая», «хроническая тяжелая», «терапieresистентная», «трудноконтролируемая»,

«упорная», «гормонорезистентная или гормонозависимая», «околофатальная», «фатальная», что отражает гетерогенность клинических представлений о ней.

При этом делается попытка характеристики временной последовательности симптомов и обострений, постепенности или остроты начала тяжелых симптомов заболевания, ответа на лечение. Каждая из подгрупп тяжелой БА имеет свои патогенетические, клинические и функциональные особенности.

Фатальная или околофатальная БА — это астма у пациентов с высоким риском тяжелых приступов со смертельным исходом. Она включает случаи, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, требующей интубации, респираторным ацидозом, частые госпитализации несмотря на постоянное лечение оральными кортикостероидами, пневмомедиастинумом и пневмотораксом при приступах астмы в анамнезе.

Основными морфологическими признаками фатальной БА являются: пробки в бронхах, дилатация капилляров, утолщение бронхиальной стенки, гипертрофия бронхиальной мускулатуры, воспалительные инфильтраты мононуклеарных клеток и эозинофилов.

Во время обострений фатальной или околофатальной БА характерно развитие тяжелой гиперкапнии с респираторным ацидозом или метаболическим ацидозом, обусловленным возрастающими вентиляционно-перфузионными нарушениями. Задержка воздуха приводит к гипервдутию легких, повышению внутригрудного давления и сосудистого сопротивления в легких. В такой ситуации медлить с ликвидацией бронхообструкции крайне опасно, что делает необходимым применение механической вентиляции легких. Эти эпизоды в случае их ликвидации, несмотря на адекватную терапию, раз возникнув, обычно повторяются, и у больных этой группы есть большой риск смерти от БА.

Основными факторами риска развития фатальных эпизодов БА являются: частые госпитализации или вызовы скорой помощи; предшествующие тяжелые или околофатальные обострения; отсутствие комплаенса; низкое осознание тяжести астмы; атопия; психосоциальные нарушения или социо-экономические проблемы.

Фатальные приступы возникают внезапно чаще у женщин и могут быть предотвращены адекватной плановой терапией, с назначением системных стероидов.

«Ломкая» или «хрупкая» БА

Термин «ломкая» астма применяется при двух различных типах заболевания, каждый из которых характеризуется наличием повторяющихся тяжелых приступов.

Ломкая астма первого типа характеризуется широкой и хаотичной вариабельностью бронхиальной проходимости (вариабельность $ПОС_{выд} > 40\%$ на протяжении $> 50\%$ времени наблюдения) несмотря на лечение с применением высоких доз ингаляционных стероидов (1500 мкг или более беклометазона или эквивалентных доз будесонида или флутиказона в сутки), часто повторяющимся применением высоких доз ингаляционных бронходилататоров с использованием небулайзера, эпизодических курсов оральной стероидотерапии.

При ломкой БА I типа зачастую уменьшается ответ на β_2 -агонисты как короткого так и пролонгированного действия. Многие из пациентов имеют психологические проблемы (раздражительность, некомплаентность). Пациенты получают большое количество медикаментов, часто обращаются за экстренной медицинской помощью, госпитализируются, что приводит к высоким затратам, связанным с лечением и падением социального статуса. Больные с этим типом БА в 90 % случаев атопии, с высоким содержанием общего Ig E и снижением Ig G и Ig A.

Ломкая астма второго типа характеризуется внезапными, тяжелыми, зачастую жизнеугрожающими приступами (обострениями), возникающими на фоне нормальных или почти нормальных показателей бронхиальной проходимости и хорошо контролируемого заболевания. Обострение заболевания этого типа не предупреждает предшествующее назначение стероидов, и не часто снимает назначение ингаляционных стероидов.

У пациентов с этим типом БА часто отмечается пищевая аллергия с последующими тяжелыми приступами.

Так как приступы возникают внезапно и непредсказуемо, их трудно предупредить. В такой ситуации снижается восприятие больным ощущения бронхообструкции, уменьшается вентиляционный ответ на гипоксию у пациентов с внезапными, остро начавшимися околофатальными приступами астмы. При этом возникает недооценка тяжести приступов и соответствующая терапия часто запаздывает.

При обоих типах ломкой БА тяжелые обострения могут потребовать проведения механической вентиляции.

Лечение ломкой астмы довольно трудная проблема, так как стандартный подход к лечению неэффективен. Прежде всего необходимо добиться улучшения комплаенса, ставить перед врачом и пациентом реально достижимые цели, попытаться уменьшить количество применяемых планово препаратов (при I типе ломкой БА).

Так как важную патогенетическую роль играют аллергены домашних животных (коты, собаки) и насекомых (тараканы) необходим тщательный аллергологический контроль.

Применение системных стероидов малоэффективно, чревато развитием многочисленных побочных эффектов, в том числе и прибавка веса. Показано, что на этом фоне у больных с I типом ломкой БА нередко развивается обструктивное сонное апное, что в свою очередь ухудшает прогноз заболевания.

Альтернативой назначения стероидов в больших дозах является иммуномодулирующая терапия с применением метотрексата или циклоспорина А.

Контроль I типа ломкой БА можно улучшить с помощью подкожного применения β_2 -агонистов.

При II типе ломкой БА для экстренной помощи используется адреналин в шприц-тюбике. У некоторых пациентов ломкой астмой показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Предпринимаются попытки иммуноглобулин-заместительной терапии.

Предменструальная БА характеризуется снижением бронхиальной проходимости (падение $ПОС_{\text{выд}}$) и нарастанием астматических симптомов за 2–5 дней до начала менструации. Отмечается у 20–30 % женщин

больных БА. Предположительными механизмами этого вида БА являются изменения в связи с циклическим контролем половыми стероидами плотности лимфоцитарных β_2 -адренорецепторов. Другим возможным объяснением усугубления симптомов может быть связь с прогестероновыми рецепторами, которые подобно глюкокортикоидным рецепторам являются важными регуляторами астматического воспаления.

С целью диагностики этого вида БА рекомендуется при мониторинговании состояния больного обращать прицельное внимание на падение величины и возрастание суточной вариабельности $ПОС_{\text{выд}}$, отрицательную динамику симптомов в определенные дни менструального цикла.

Индукцированная лекарствами трудная БА связана с применением нестероидных противовоспалительных средств, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Так, среди тяжелых больных БА со стероидозависимостью, у которых в анамнезе отмечаются угрожающие жизни приступы БА, приблизительно 40 % имеют гиперчувствительность к аспирину. Причем тяжелое течение БА сохраняется у этих больных и после прекращения контакта с аспирином и нестероидными противовоспалительными средствами.

Обострения и нестабильное течение заболевания у пациентов с аспирином-чувствительной астмой могут вызывать не только медикаменты (аспирин и нестероидные противовоспалительные средства), но и содержащие салицилаты пищевые продукты (фрукты, овощи, напитки, пищевые добавки).

Аспирин-чувствительная БА является неатопической, с поздним началом, сочетается с полипозным риносинуситом, патогенетически связана с увеличением образования цистеиниловых лейкотриенов (LTC_4) — бронхоконстрикторов вследствие нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, что часто ассоциируется с генетическим полиморфизмом.

Аспириновая БА является трудной для терапии. Неселективное модулирующее влияние на синтез лейкотриенов оказывают системные стероиды (преднизолон, метилпреднизолон в базисной терапии).

В последние годы доказана сравнимая с системными стероидами клиническая эффективность сочетанной терапии ингибиторами лейкотриенов (аколат, монтелукаст) в сочетании с современными высокоселективными ингаляционными стероидами (флутиказон).

Применение бета-блокаторов у больных БА по поводу сопутствующих гипертензии, стенокардии или глаукомы (глазные капли) может быть фатальным, вызывая непредсказуемые и жизнеугрожающие остросоздающиеся приступы астмы даже у пациентов со средней степенью тяжести заболевания. Механизм тяжелой бронхообструкции при этом связан с блокадой β_2 -адренорецепторов в легких при применении неселективных бета-блокаторов.

Индукцированный пропранололом бронхоспазм может сниматься назначением антимускариновых препаратов (атропина в инъекциях, атривента в ингаляциях), улучшающих холинергическую передачу при индуцированной бета-блокаторами БА.

Лекарственные препараты-ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента применяемые для лечения застойной сердечной недостаточности способствуют повышению содержания брадикинина, увеличению бронхообструкции, бронхиальной гиперреактивности, обострению БА.

Гастроэзофагальный рефлюкс отмечается приблизительно у 60 % больных с тяжелой БА, способствует утяжелению симптомов, учащению обострений заболевания путем опосредованного вагусом эзофаго-бронхиального рефлекса, а также микроаспирации в верхние дыхательные пути напрямую стимулирующие ирритантные рецепторы бронхов.

Кроме того, применение при тяжелой БА большого количества β_2 -агонистов и препаратов теофиллина способствует уменьшению тонуса эзофагального сфинктера и как следствие развитие гастроэзофагального рефлюкса.

Двадцатичетырехчасовой рН мониторинг является золотым стандартом диагностики ГЭР при БА. В диагностике используется также внутрипищеводная манометрия. Гастроэзофагальный рефлюкс подтверждается наличием симптомов: изжога, срыгивание (реургитация), охриплость голоса, необъяснимый кашель.

При обнаружении у больных БА гастроэзофагального рефлюкса доказан положительный эффект в лечении БА при дополнительном назначении H_2 -блокаторов (циметидина, ранитидина) или ингибиторов протонной помпы, мотиликов, хирургического лечения, особенно в плане уменьшения ночных симптомов БА.

Риниты, синуситы, назальные полипы

Наиболее частой причиной утяжеления течения БА является сопутствующая патология носа, остающаяся вне поля зрения врача и без достаточного контроля на фоне более тяжелого заболевания бронхиальной астмы.

Распространенность БА и аллергического ринита варьирует в разных возрастных группах с разным стилем жизни. В широкомасштабных исследованиях, проведенных в разных регионах мира показано, что соотношение ринита и астмы три к одному отмечается в разных возрастных группах и регионах. БА определяется у 19–38 % больных ринитом, как сезонным, так и круглогодичным.

В недавно проведенном международном исследовании ISAAC ринит был диагностирован у 62,6 % детей, больных atopической БА и у 45,4 % с неатопической БА.

Показано, что специфическая и неспецифическая бронхиальная гиперреактивность чаще встречается у больных ринитом, независимо от наличия atopии.

Каковы же пути взаимодействия ринита и БА, усугубления тяжести БА при этом? Прежде всего это назобронхиальный рефлекс, стимулирующий повышение бронхиального сопротивления. Неблагоприятен при рините также эффект дыхания через рот, когда воздух не увлажняется, не очищается, не согревается в носовых раковинах и попадая в бронхи, усиливает гиперреактивность и при физическом усилии — бронхообструкцию. Проведены исследования, показавшие, что при дыхании через рот у больных БА значительно снижается ОФВ₁, что не наблюдалось у тех же пациентов, если они дышали носом.

Показана и патогенетическая роль продвижения продуктов воспаления из носовых раковин в бронхи. Доказан также провоспалительный эффект ринита на бронхиальное дерево через системную циркуляцию.

Воспалительные клетки, продуцируемые в ответ на назальные стимулы инфильтрируют через системный кровоток как верхние, так и нижние дыхательные пути. У больных ринитом в отсутствие БА бронхи могут быть воспалительно изменены с повышением содержания цитокинов и медиаторов аллергического воспаления.

Наличие полипозного риносинусита характерно для неатопической астмы, часто сочетается с непереносимостью аспирина и НСПВС. В большинстве случаев ринит предшествует астме, назальному полипозу и непереносимости аспирина. Этот ринит расценивается как хронический эозинофильный неаллергический (NARES). Назальное и бронхиальное воспаление приводящее к гиперреактивности, в данном случае является следствием отклонения метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липооксигеназному пути с гиперпродукцией цистеиниловых лейкотриенов.

Ухудшаются течение БА, с возможным развитием тяжелых терапieresистентных обострений при риновирусной инфекции в связи с возрастанием при этом специфической и неспецифической гиперреактивности бронхов, возрастанием лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрации слизистой бронхов.

Связь между ринитом, бронхиальной гиперреактивностью и БА диктует необходимость активной терапевтической тактики в отношении ринита при сочетанной atopологии. При этом может быть достигнуто значительное улучшение контроля тяжелой, резистентной к терапии БА.

Гистамин является потенциально важным медиатором аллергического воспаления при рините. Оправданным является назначение антагонистов H_1 -рецепторов по поводу аллергического ринита при одновременном назначении ИС в высоких дозах и других противовоспалительных средств в лечении тяжелой БА.

При этом достигается как эффективное лечение аллергического ринита, так и спарринг-эффект в лечении воспаления при тяжелой БА. Наиболее эффективно применение антигистамина 3-го поколения фексофенадина (телфаста). Препарат обладает выраженной антигистаминной активностью.

Кроме того фексофенадин активно воздействует на другие механизмы аллергического воспаления как при аллергическом рините, так и при бронхиальной астме (ингибирует экспрессию ICAM-1 в эпителиальных клетках и фибробластах, уменьшают продукцию IL-6, в-глобулины и может рассматриваться как эффективное средство базисной терапии, при сочетанной atopологии.

Топические назальные стероиды показаны при тяжелой назальной обструкции, полипозном синусите, что приводит как к уменьшению назальных симптомов, так и к уменьшению неспецифической бронхиальной гиперреактивности, улучшению бронхиальной проходимости. Применяются топические назальные препараты беклометазона и флутиказона.

Обзор эффективности хирургических методов лечения при полипозном синусите показывает как улучшение

симптомов БА после полипэктомии, так и ухудшение или отсутствие динамики в течении БА после хирургического вмешательства.

Таким образом ринит и полипозный синусит тесно связаны с астмой, что подтверждено эпидемиологическими, экспериментальными и клиническими данными.

Лечение ринита очень важно у астматиков не только потому, что антигистаминные препараты, назальные стероиды, хирургическая коррекция назальной проходимости снижают воспаление, гиперреактивность бронхов, уменьшают симптомы тяжелой БА, но и потому, что ринит является важной составляющей ухудшения качества жизни больных астмой.

Влияние респираторных инфекций на тяжесть течения БА.

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей важный провоцирующий фактор тяжелых обострений БА. При этом повышается содержание IL-4, IL-5, CD 8⁺, эозинофилия в дыхательных путях, медиированные респираторными вирусами, что приводит к гиперреактивности бронхов и снижению эффективности базисной противовоспалительной терапии.

Профилактической мерой, предупреждающей вирусные инфекции у больных БА, особенно у пожилых лиц с тяжелым течением астмы, сочетающейся с ХОЗЛ, показана противогриппозная и противопневмококковая вакцинация.

Значительный вклад в развитие тяжелой трудно-

контролируемой БА вносит наличие персистирующей хронической респираторной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae*). При этом выражено возрастает тяжесть и частота обострений БА, прогрессирует снижение бронхообструкции и нарастание гиперреактивности бронхов вследствие прямого и опосредованного действия медиаторов воспаления, ремоделирования дыхательных путей вследствие оксидантного стресса, протеолиза и гиперпродукции слизи бронхиальными железами.

У пациентов с тяжелой, гормонозависимой БА лечение, направленное против *Chlamydiae pneumoniae* с использованием современных макролидов (азитромицин, спирамицин, кларитромицин) и новых фторхинолонов (левофлоксацин — таваник, моксифлоксацин, гатифлоксацин) приводит к улучшению течения БА с уменьшением клинических симптомов и возрастанием показателей ФВД.

Таким образом, кажущаяся простота диагностики бронхиальной астмы является обманчивой. Стандартные диагностические процедуры, полностью выполнимые в широкой терапевтической практике, достаточны при обычном течении заболевания. Однако, при недостаточном ответе на лечение или атипичной симптоматике необходимо расширять спектр диагностических процедур с привлечением соответствующих специалистов, аллергологических лечебно-диагностических центров.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Тяжелые форма бронхиальной астмы / Труды VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва: 2000. – С. 443–452.
2. Яшина Л.А. Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 16–19.
3. *Difficult therapy – resistant asthma* // Eur. Respir. Rev / Ed.: K.F. Chung, P. Godard. – 2000. – Vol. 10, Rev. № 69. – 106 p.
4. *Stephen T. Holgate, Homer A. Boushey, Leonardo M. Fabbri. Difficult Asthma* / Great Britain: Biddles Ltd., Guildford and King2 s Lynn, 1999. – 567 p.