

**А. Н. Цой**, доктор  
 медицинских наук, профессор  
**В. В. Архипов**,  
 кандидат медицинских наук  
 ММА им. И. М. Сеченова, Москва

**Каковы современные  
 взгляды на патогенез  
 развития БА?**

**Каковы критерии  
 диагноза БА?**

**Каковы принципы  
 достаточности  
 терапевтического  
 контроля за БА?**

**Б**ронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. В России, как и в большинстве стран Европы, БА страдает около 5% взрослого населения и до 7% детей (в 1970 г. заболеваемость составляла от 0,3 до 0,7%). Таким образом, в нашей стране насчитывается примерно 7 млн. больных БА. Однако диагноз БА ставится лишь небольшому числу больных — это примерно 1 млн. человек, которые регулярно обращаются за медицинской помощью в стационары. В то же время подавляющее большинство больных лечатся амбулаторно или не получают лечения во-

все. У пациентов с легким течением заболевания БА часто не диагностируется или им ставится диагноз хронического бронхита.

Накопление новых данных о патогенетических механизмах развития БА к началу 90-х годов потребовало пересмотреть наши взгляды на это заболевание. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза БА находится хроническое воспаление дыхательных путей. Таким образом, БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в развитии которого играют определенную роль многие клетки и клеточные элементы, особенно тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты.

Наиболее значимыми факторами риска развития БА являются генетическая предрасположенность, проживание в условиях теплого и влажного климата, высокая концентрация аллергенов и поллютантов в окружающей среде.

Важно подчеркнуть, что воздействие повреждающих факторов — аллергенов, поллютантов и агрессивных факторов окружающей среды, а также инфекционных агентов у больных БА приводит к генетически ➤

**Таблица 1. Классификация тяжести обострений астмы**

Клинические характеристики	Тяжесть состояния		
	Легкое	Умеренное	Тяжелое
ОФВ1 или ПСВ в % от должного	>80%	60-80%	<60%
Потребность в β2-агонистах	каждые 8 ч и меньше	каждые 4-8 ч	каждые 2-4 ч
Угрожающие жизни приступы астмы в анамнезе	0	0	+
Недавние госпитализации	0	0	+
Симптомы в ночные часы	0 или +	+	+++
Ограничение повседневной физической активности	0 или +	+	+++

обусловленному чрезмерному воспалительному ответу, для которого характерны отсутствие или недостаточность самоограничивающих механизмов и быстрая хронизация воспалительной реакции.

Наиболее хорошо изучен патогенез атопической (обусловленный гиперчувствительностью немедленного типа) БА. Процесс развития воспаления дыхательных путей в этом случае можно разделить на несколько этапов.

**Ранняя астматическая реакция.** При попадании аллергена в дыхательные пути он соединяется в комплексы со специфическим IgE. Когда комплексы аллерген — IgE связываются с рецепторами, на поверхности этих клеток наблюдается их активация, которая приводит к дегрануляции тучных клеток и эозинофилов и активному синтезу медиаторов воспаления. Выделение гистамина и других медиаторов тучных клеток приводит к появлению острого бронхоспазма. Развитие тяжелого бронхоспазма занимает от нескольких минут до трех часов, но даже при тяжелой степени бронхообструкции, как правило, можно рассчитывать на быстрое улучшение состояния вследствие истощения запаса медиаторов (гистамин и триптаза) в гранулах тучных клеток. Поэтому бронхоспастическая реакция на этапе раннего астматического ответа продолжается обычно от нескольких минут до нескольких часов и часто купируется без лечения. Применение  $\beta_2$ -агони-

стов на этом этапе развития заболевания, как правило, оказывается недостаточно эффективным вследствие бронходилатационного действия препаратов этой группы. Кроме того, уже на ранних этапах развития воспаления эффективны стабилизаторы тучных клеток, ингибирующие механизм дегрануляции. В то же время, с одной стороны, применение кортикостероидов (ГКС) не влечет за собой быстрого терапевтического эффекта, а с другой — нельзя не учитывать способность этих лекарственных средств (ЛС) влиять на механизмы дальнейшего развития воспалительной реакции.

**Поздняя астматическая реакция.** Основной цитохимический механизм этой фазы — инфильтрация стенки бронхов гранулоцитами и тромбоцитами, которые выделяют целый ряд медиаторов воспаления, в результате чего появляются отек и инфильтрация стенок бронхов гранулоцитами и лимфоцитами, увеличение числа тканевых макрофагов с явлениями бронхиальной гиперреактивности. Без соответствующей противовоспалительной терапии процессы воспаления в бронхиальной стенке приобретают хронический самоподдерживающий характер даже в том случае, если контакт с аллергеном не повторяется.

Хроническое течение астматической реакции может наблюдаться в течение многих дней и даже месяцев. На этой стадии происходят рост и дифференцировка предшественни-

ков всех линий, главным образом эозинофилов, отмечается эозинофилия в периферической крови. А к бронхоспастическим механизмам формирования бронхообструкции присоединяется обтурационный механизм. Процессы инфильтрации и десквамации эпителия бронхов на этой стадии сменяются регенерацией поврежденных тканей. Параллельно с регенерацией эпителия происходит отложение коллагена под базальной мембраной и формируется субэндотелиальный фиброз. Еще один механизм необратимой перестройки бронхиальной стенки — это гипертрофия и/или гиперплазия гладкомышечных волокон. Воспалительные изменения при бронхиальной астме завершает процесс ремоделирования дыхательных путей. Это понятие включает в себя целый комплекс изменений, происходящих при хроническом воспалении в стенке бронха: гипоплазию и метаплазию клеток эпителия, десквамацию эпителия, гипертрофию бокаловидных желез подслизистого слоя, гипертрофию гладкой мускулатуры, увеличение васкуляризации подслизистого слоя, субэпителиальный фиброз и, наконец, изменение хрящевого слоя.

Патогенез БА не исчерпывается только реакцией эпителия бронхов на вдыхание аэроаллергенов. В основе современного понимания процессов, приводящих к развитию заболевания, лежит представление о неспецифической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА. ➤➤

Реализация факторов неаллергической природы происходит благодаря наличию гиперреактивности бронхов — патологически высокой чувствительности эпителия бронхов к повреждающим факторам — уникального патогенетического механизма, который имеется только у больных БА.

При диагностике БА следует в первую очередь оценить жалобы больного и данные анамнеза.

**Жалобы.** Для больных БА типичны жалобы на приступы кашля или затрудненного дыхания, часто возникающие внезапно на фоне полного благополучия, на экспираторную одышку, дистантные свистящие хрипы и свисты. Важным с диагностической точки зрения является указание на положительный эффект применения бронхолитиков. Отделение мокроты при кашле обычно вызывает облегчение. В промежутках между приступами (особенно в начале заболевания) самочувствие больного может полностью восстановиться.

**Анамнез.** Чтобы поставить диагноз БА, клиницист при опросе должен выявить наличие следующих признаков: 1) эпизодический характер симптомов обструкции дыхательных путей; 2) обратимый характер этих симптомов после применения бронхолитиков. Кроме того, необходимо исключить альтернативные диагнозы.

Следует обратить внимание на наследственность (наличие БА и других аллергических заболеваний у родственников больного), аллергологический анамнез и сезонность симптомов. Нельзя также упускать из виду такие факторы, как переносимость пенициллинов, пива, сыров и перенесенные грибковые заболевания в анамнезе (сенсibilизация к грибковым аллергенам). Этот вид аллергии вероятен и в том случае, когда в каком-либо помещении (например, в ванной или подвале) имеется сырость или затхлость. Нередко обострение БА или ее появление впервые может вызвать контакт с домашними животными. Всегда следует рассматривать возможность воз-

**Таблица 2. Признаки достаточного контроля за течением астмы**

Параметры	Их частота или характеристика
Дневные симптомы	< 4 дней в неделю
Ночные симптомы	< 1 ночей в неделю
Обострения	Легкие, редко
Физическая активность	Нормальная
Отсутствие на работе или учебе из-за заболевания	Нет
Потребность в $\beta_2$ -агонистах короткого действия	< 4 доз в неделю
Величина ОФВ1 или ПСВ	> 85% от индивидуального лучшего показателя
Дневные вариации ПСВ *	< 15%

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с.

ПСВ — пиковая скорость выдоха.

\*  $(ПСВ_{max} - ПСВ_{min}) * 100\% / ПСВ_{max}$ .

действия аллергенов клеща домашней пыли.

Из-за неспецифической гиперреактивности бронхов больные с БА чрезмерно реагируют не только на аллергены, но и на другие раздражители-триггеры. Например, ухудшение дыхания могут провоцировать запахи парфюмерных изделий, чистящих средств или спреев, а также воздействие теплого и холодного воздуха, выхлопных газов автомобилей, табачного дыма.

**Объективное исследование.** При объективном осмотре больных БА в промежутке между приступами у них могут полностью отсутствовать отклонения от нормы; в других случаях физикальная картина практически не отличается от аналогичной при других бронхообструктивных заболеваниях, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Очень важна оценка симптомов в динамике — их быстрое (минуты, часы) появление и исчезновение после проведения лечебных мероприятий. Речь больного с бронхиальной астмой при тяжелом приступе может быть нарушенной из-за высокой частоты дыхания.

Положение больного — при приступе БА больные предпочитают сидеть (ортопноэ — вынужденное положение больного сидя с опорой руками о колени или кровать); у боль-

ных с тяжелым приступом можно заметить втяжение межреберных промежутков и парадоксальные торакоабдоминальные движения. К физикальным симптомам приступа БА относятся следующие.

#### Удлинение выдоха и тахипноэ

При перкуссии отмечается корочный перкуторный звук. По мере прогрессирования заболевания эти изменения происходят и вне приступа, что отражает развитие эмфиземы легких.

Аускультация. Для БА характерна разнообразная аускультативная картина. Ослабление дыхательных шумов при приступе БА может быть следствием острой эмфиземы легких или такого осложнения БА, как пневмоторакс. Отсутствие дыхания над каким-либо отделом легкого («немое легкое») может служить свидетельством обтурации крупного бронха мокротой, «слизистой пробкой» или являться признаком крайне тяжелого бронхоспазма, требующего проведения легочной реанимации. Монотонные сухие хрипы, одинаково звучащие над всей поверхностью легких, свидетельствуют об остром бронхоспазме. Сочетание сухих хрипов высокой и низкой частоты более характерно для длительно персистирующего обострения. При легкой и умеренной обструкции хрипы вы- ➤

слушиваются главным образом на выдохе, с усилением тяжести обструкции — на вдохе и на выдохе.

**Исследование функции внешнего дыхания (ФВД).** Для диагностики БА применяется исследование легочных объемов. Но более информативным с точки зрения постановки диагноза представляется изучение кривой «поток-объем» (тахиспирометрия). Как правило, при БА отмечается резкое уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1); в меньшей степени уменьшается общий объем форсированного выдоха. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) также сокращается незначительно (уменьшение ЖЕЛ все же отмечается из-за развития острой эмфиземы). Значительно уменьшаются показатели скорости форсированного выдоха — пиковая скорость выдоха (ПСВ) и средняя мгновенная объемная скорость выдоха — МОС 25-75%. На практике наиболее распространенными и надежными показателями для определения уровня бронхообструкции у больных БА являются ОФВ1 и ПСВ.

Тяжесть бронхообструкции оценивают по соотношению величины ОФВ1 или ПСВ с должным (для пола, возраста и роста больного) показателем:

ОФВ1 или ПСВ1 > 85% от должной величины — норма;

ОФВ1 или ПСВ1 = 85-70% от должной величины — обструкция легкой степени;

ОФВ1 или ПСВ1 = 70-50% от должной величины — обструкция средней тяжести;

ОФВ1 или ПСВ1 < 50% от должной величины — обструкция тяжелой степени.

Определение ОФВ1 проводят с помощью спирометра. ПСВ измерить проще, для этого применяется простой по своей конструкции прибор — пикфлоуметр, позволяющий провести адекватную оценку функции внешнего дыхания прямо у постели больного.

**Бронхопровокационный тест.** Уникальной особенностью БА, отли-

чающей ее от других бронхообструктивных заболеваний, является гиперреактивность бронхов (ГРБ). Выявить степень выраженности ГРБ можно, используя различные неспецифические раздражители и бронхоконстрикторные агенты. В настоящее время хорошо изучены и стандартизированы методики бронхопровокационных тестов, основанные на вдыхании гистамина и метахолина. В ходе теста больной вдыхает различное (нарастающее по концентрации) количество этих агентов. После каждой ингаляции проводится исследование ФВД («поток-объем»). Мерой гиперреактивности является концентрация (РС 20%) или кумулятивная доза бронхоконстрикторного агента (РД 20%), приводящая к уменьшению величины ОФВ1 на 20% по сравнению с исходной. Выявление ГРБ позволяет поставить диагноз БА в диагностически сложных случаях. Уменьшение ГРБ на фоне лечения (увеличение показателя РС20% при повторных исследованиях) позволяет судить об эффективности проводимой терапии.

Пикфлоуметрия используется для контроля за состоянием больного и эффективностью проводимой терапии. Наилучший для данного больно-

го показатель пиковой скорости выхода (ПСВ) может быть оценен за двух-трехнедельный период, во время которого пациент записывает показатели пикфлоуметрии минимум один раз в день. Измерение ПСВ по утрам дает достаточно полное представление о течении заболевания, этот показатель хорошо коррелирует с величиной ОФВ1 у больных с БА. Снижение утренней величины ПСВ изо дня в день служит ранним признаком обострения БА. Суточные колебания ПСВ являются косвенным показателем гиперреактивности. При хорошем контроле за течением заболевания суточные колебания ПСВ (утро-вечер) не должны превышать 20%. Напротив, увеличение этого показателя более чем на 30% свидетельствует о наличии обострения и повышенном риске возникновения тяжелых астматических приступов.

**Критерии диагноза.** Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы и оценки тяжести состояния у всех больных с явлениями бронхообструктивного синдрома следует проводить исследование функции внешнего дыхания. Степень выраженности воспаления в дыхательных путях при астме можно объективно оценить, измеряя объем форсирован-

ного выдоха за первую секунду (ОФВ1) или пиковую скорость выдоха (ПСВ). К диагностическим критериям, специфичным для бронхиальной астмы, относятся:

- увеличение ОФВ1 >12% (предпочтительнее >15% — т. е. примерно 180 мл) через 15 минут после ингаляции р2-агониста;
- увеличение ОФВ1 >20% (ок. 250 мл) после 10-14 дней лечения преднизолоном;
- значимая спонтанная вариабельность ОФВ1.

При оценке ОФВ1 и ПСВ следует ориентироваться на среднестатистические показатели нормы для данной популяции, а в идеале — на индивидуальный лучший показатель данного больного, измеренный в период стабильного состояния. Когда проведение спирометрии или бронхопровокационного теста не представляется возможным, производится оценка вариабельного характера бронхообструкции (> 20%) при многодневном измерении ПСВ в домашних условиях. Этот показатель может также указывать на наличие бронхиальной астмы, однако данный метод обладает меньшей чувствительностью, чем измерение вариабельности ОФВ1. Наблюдения за изменением величины ПСВ можно использовать в дифференциальной диагностике БА у пациентов с хрипами в легких.

## Классификация БА

Современная клиническая классификация БА складывается из следующих категорий.

### 1. Форма БА

- атопическая БА;
- неатопическая БА.

Отдельные клинические варианты неатопической БА:

- аспиринная астма;
- вагусная астма;
- астма физического усилия.

### 2. Тяжесть течения заболевания

- легкое интермиттирующее течение;
- легкое персистирующее течение;
- умеренное персистирующее течение;

• тяжелое персистирующее течение.

Отдельные клинические варианты тяжелого течения БА:

- нестабильная астма (ночная астма, предменструальная астма, БА с лабильным течением);
- кортикостероидно-резистентная астма;
- кортикостероидно-зависимая астма.

3. Степень обострения БА (оценка состояния больного на момент осмотра):

- легкая;
- умеренная;
- тяжелая.

**Атопическая БА** характеризуется конституционально высоким уровнем синтеза IgE, ранним началом заболевания (<40 лет), зависимостью между приступами/обострениями БА и контактом с аллергеном, другими проявлениями атопии (ринит, конъюнктивит). Часто отмечаются длительные периоды полного исчезновения симптомов. При обследовании атопия подтверждается наличием повышенного уровня IgE в крови и положительными результатами аллерготестов (кожные скарификационные пробы, специфический IgE).

**Неатопическая БА.** При этой форме БА атопия отсутствует, но представлены другие механизмы, приводящие к хроническому воспалению дыхательных путей (нарушение синтеза арахидоновой кислоты, дисбаланс между симпатической и парасимпатической иннервацией бронхов, изменение числа р2-рецепторов. Для неатопической БА свойствен более поздний возраст манифестации заболевания и в целом более тяжелое течение.

**Течение заболевания.** Наиболее демонстративным с клинической точки зрения проявлением БА является астматический приступ. Частое повторение приступов в течение дня, сохранение затруднения дыхания и хрипов в легких в промежутках между приступами и снижение показателей функции внешнего дыхания свидетельствуют о формировании хро-

нического воспаления дыхательных путей — то есть обострения БА.

Дальнейшее прогрессирование воспалительных изменений (недели-месяцы) при отсутствии адекватного лечения приводит к нарастанию одышки; приступы на ее фоне становятся менее выраженными. Такие больные хуже отвечают на лечение бронхолитиками — астма приобретает постоянное (персистирующее) течение.

## Основные типы течения БА

**Интермиттирующая астма.** Симптомы (кашель, одышка) отмечаются не более двух раз в неделю (ночные симптомы < 2 раз в месяц). Хроническая фаза астматического воспаления, как правило, не успевает сформироваться. Поэтому вне приступов показатели функции внешнего дыхания остаются нормальными, а объективный осмотр не выявляет никаких отклонений. Обострения у таких больных — короткие, а приступы легко купируются после назначения бронхолитиков. Суточные колебания ПСВ при этом варианте течения БА не превышают 20%, так как отсутствует выраженная гиперреактивность.

**Персистирующая астма.** После формирования хронического обострения дыхательных путей частота проявления симптомов БА неизбежно возрастает (кашель, одышка отмечаются чаще двух раз в неделю, а ночные симптомы — чаще двух раз в месяц). В промежутках между приступами показатели функции внешнего дыхания остаются низкими (ОФВ1 или ПСВ > 80% от должных величин). Обострения принимают длительный характер (сутки-недели), приступы купируются с трудом и серьезно влияют на повседневную активность пациентов.

Помимо разделения БА на интермиттирующую и персистирующую оценка тяжести течения должна учитывать особенности клинического течения болезни до начала лечения.

**Оценка тяжести обострения БА.** Обострение БА может иметь место при любой форме течения заболе-

вания. Тяжесть течения бронхиальной астмы оценивается по критериям, приведенным в табл. 2.

Дополнительные критерии тяжести обострения включают астматический статус и угрозу остановки дыхания. *Status asthmaticus* — астматический статус при обострении БА в основном определяется в зависимости от реакции на интенсивное, сопровождаемое тщательным медицинским наблюдением лечение. Находящимся в состоянии астматического статуса считается пациент, состояние которого, несмотря на несколько часов лечения в госпитальных условиях (или терапии в других условиях, но столь же высокой интенсивности), остается без существенного улучшения.

● Терапия астмы должна обеспечивать профилактику симптомов заболевания (например, кашля или одышки ночью, ранним утром или после нагрузки) и поддержание нормальной (или близкой к нормальной) функции легких. Другой важной целью лечения является поддержание нормального уровня активности (включая физические нагрузки и другие виды деятельности), профилактика обострений и уменьшение до минимума необходимости в госпитализациях (см. табл. 2).

Другим принципом фармакотерапии БА является применение ЛС (и режимов их дозирования), обладающих минимальными нежелательными эффектами или вовсе лишенных их. В целом можно говорить о том, что использование ингаляционных противоастматических препаратов позволяет повысить эффективность лечения и сделать эти ЛС более безопасными из-за отсутствия системных эффектов.

С 1991 года большинством международных руководств по клинической практике рекомендуется ступенчатый подход к фармакологической терапии, при котором препараты и интенсивность лечения зависят от тяжести астмы. БА уже при легком персистирующем течении требует ежедневной долговременной терапии, при этом дополнительно назна-

чаются бронхолитики для купирования отдельных приступов или обострения БА. Ступенчатый подход к терапии астмы предусматривает начало терапии с больших доз для достижения желаемого контроля, а затем ступенчатое снижение доз по мере улучшения состояния больного.

В свете этой концепции принято разделять препараты, которые применяются для лечения БА, на два основных класса.

1. Препараты для быстрого купирования симптомов и обострений.

- $\beta_2$ -агонисты короткого действия — препараты выбора для купирования острых симптомов и профилактики бронхоспазма физического усилия,

- Антихолинергические средства — ипратропиум бромид может оказывать некоторый аддитивный по отношению к ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам эффект при тяжелых обострениях. Он может служить альтернативным бронходилататором для пациентов, не переносящих ингаляционные ( $\beta_2$ -агонисты).

- Системные кортикостероиды — используются при обострениях умеренной и тяжелой степени для достижения быстрого улучшения состояния, а также для профилактики повторных обострений.

2. Препараты долговременной терапии для достижения и поддержания ремиссии персистирующей астмы.

Поскольку воспаление рассматривается как ранний и постоянный компонент астмы, терапия персистирующей астмы должна быть направлена на долговременное подавление воспаления, т.е. наиболее эффективными препаратами для долговременного контроля являются те, которые обладают противовоспалительным эффектом. Например, раннее назначение ингаляционных кортикостероидов может улучшать контроль за астмой и нормализовать функцию легких, а также предотвращать развитие необратимого поражения дыхательных путей.

Среди препаратов этой группы ведущими являются ГКС — наиболее

эффективные из имеющихся в настоящее время противовоспалительных средств:

- ингаляционные формы используются для долговременного контроля за астмой;

- системные кортикостероиды применяются при терапии астмы для достижения быстрого эффекта (при обострении), а также для лечения тяжелой персистирующей астмы.

Кромолин-натрий и недокромил: противовоспалительные препараты со слабым умеренным эффектом. Могут быть эффективны в начале долговременной терапии астмы у детей. Возможно также использование в качестве как профилактического средства перед физической нагрузкой или перед неизбежным контактом с известными аллергенами.

$\beta_2$ -агонисты длительного действия: длительно действующие бронходилататоры используются вместе с противовоспалительными препаратами для долговременного контроля за симптомами, особенно ночными. Также предотвращают бронхоспазм физического усилия. Не применяются для лечения остро возникающих симптомов или обострений.

**Ксантины:** препараты теофиллина с медленным высвобождением являются низко или умеренно эффективными бронходилататорами, используемыми в основном для вспомогательной терапии с ингаляционными кортикостероидами с целью профилактики ночных симптомов астмы. Могут оказывать слабый противовоспалительный эффект.

**Модификаторы лейкотриенов:** зафирлукаст, антагонист лейкотриеновых рецепторов, или zileuton — ингибитор 5-липоксигеназы — могут рассматриваться как альтернатива низким дозам ингаляционных кортикостероидов, кромолина или недокромилла при лечении легкой персистирующей астмы у пациентов не старше 12 лет, хотя для выяснения их роли в лечении астмы требуются дальнейшие клинические испытания и исследования.