

В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, Ю.О.Семиреч, Ю.М.Перельман

Показатели контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22

V.P.Kolosoov, A.B.Pirogov, J.O.Semirech, J.M.Perelman

Values of bronchial asthma control in patients with cold-induced bronchial hyperreactivity

Summary

The purpose of the study was to verify achievement and maintenance of asthma control in patients with mild to moderate disease in term of clinical and functional signs of cold-induced bronchial hyperreactivity (cBHR). The asthma control level (GINA, 2008) was assessed in 145 patients after 12-week or 24-week standard basic therapy with beclomethasone dipropionate. Of the patients, 83 % had mild asthma. According to results of challenge test with cold air, cBHR was confirmed in 57 patients. To the end of the study, full asthma control was achieved in 18 % of patients and partial asthma control was achieved in 21 %. Inverse correlation was found between asthma control and cBHR.

Key words: bronchial asthma, control, cold-induced bronchial hyperreactivity.

Резюме

Цель исследования — верификация достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой (БА) у пациентов с легким и средне-тяжелым течением заболевания с позиции динамики клинико-функциональных проявлений холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) в ответ на монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами. У 145 больных, преимущественно (83 % случаев) с легкой персистирующей БА, оценивали динамику уровней контроля над БА (GINA, 2008) на фоне 12- и 24-недельного курса стандартной базисной терапии беклометазона дипропионатом. В группе больных с хБГР (57 человек), верифицированной по данным провокационного теста с холодным воздухом, контролируемое течение БА по завершению исследования было достигнуто в 18 %, частично контролируемое — в 21 % случаев. Выявлена обратная корреляционная зависимость между критериями контроля над БА и уровнем хБГР.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, холодовая гиперреактивность бронхов.

Современная концепция ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА) ориентирована на достижение и поддержание максимально возможного уровня контроля над заболеванием на протяжении длительного времени [1], что вполне допустимо у большинства больных при применении адекватной терапии [2, 3]. Вместе с тем, по результатам исследований INSPIRE, даже применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) позволяет достигнуть хорошего контроля над БА лишь у 28 % больных [4]. В нашей стране доля пациентов с таким уровнем контроля над БА не превышает 4 % [5]. Столь низкий показатель обусловлен недостаточным внедрением современных базисных фармакологических средств терапии и несоблюдением других важных положений Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) по ведению этой группы больных [5]. По данным широкомасштабных исследований, достичь критериев хорошего и полного контроля довольно проблематично не только у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА [6], но и у больных легкой БА, поскольку у них в течение длительного времени сохраняются трудно процессы воспаления в воздухоносных путях, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов, хотя и менее выраженные [7]. Комитет экспертов GINA (2008) уделяет особое внимание регулярной

базисной противовоспалительной терапии как основному инструменту достижения контроля БА.

С учетом ступенчатого подхода к назначению эффективных базисных препаратов, основным терапевтическим методом является раннее назначение иГКС в дополнение к симптоматической терапии в режиме "по требованию". Их использование вполне оправдано у всех пациентов с персистирующей БА, включая и самую раннюю, легкую, стадию заболевания даже при отсутствии клинических проявлений, когда могут сохраняться хроническое воспаление в бронхах и бронхиальная гиперреактивность (БГР) — основные патогенетические компоненты данного заболевания, которые проявляются при любой степени его тяжести [1].

Неоднозначны данные клинических исследований по возможности достижения должного контроля над БА легкого и среднетяжелого течения при монотерапии иГКС. Некоторые авторы указывают на адекватный контроль над симптомами БА на фоне проведенной терапии [8, 9]. Другие отмечают более быстрое и лучшее достижение хорошего контроля БА у пациентов, получавших терапию комбинированными препаратами (иГКС / ДДБА) в сопоставлении с монотерапией иГКС [10, 11]. Вполне очевидно, что необходимы дальнейшие исследования эффективности адекватных базисных препаратов, позволяющих добиться максимального терапевтического

эффекта, ориентированного на снижение БГР (непрямой маркер воспаления) на фоне нетяжелой БА, т. к. распространенность этой формы в общей структуре заболеваемости БА составляет 50–75 %, а доля госпитализаций больных с легкой БА по поводу обострения — 30–40 % случаев [7]. Как известно, в реальной практике сроки нормализации большинства основных клинико-функциональных показателей БА при монотерапии иГКС (флутиказона пропионата) [12] и применении комбинации иГКС и ДДБА (флутиказона пропионата / сальметерола) в тесте с метахолином "опережают" уменьшение БГР [13].

В литературе отсутствуют сведения о том, насколько совпадает снижение симптомов БА в процессе лечебного периода и уменьшение БГР, обусловленной холодовым стимулом. Феномен холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) регистрируется у больных БА легкого и среднетяжелого течения в 60–70 % случаев. Кроме того, имеет место довольно сложный патогенетический механизм развития флюктуирующей бронхиальной обструкции [14]. Таким образом, вполне очевидна целесообразность изучения возможности обеспечения контроля БА у больных с хБГР при разных вариантах базисной терапии.

Цель настоящего исследования состояла в верификации достижения длительного контроля у пациентов с легкой и среднетяжелой БА с позиции динамики клинико-функциональных проявлений хБГР при монотерапии иГКС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 145 пациентов с БА смешанной формы (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра), с неконтролируемым течением заболевания (в стадии обострения), в возрасте от 20 до 47 лет (90 женщин и 55 мужчин). Легкая персистирующая БА была диагностирована у 120 человек (83 %), среднетяжелая — у 25 (17 %). На момент включения в исследование 36 % больных не использовали иГКС, 19 % — получали низкие дозы иГКС (≤ 500 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат). Только короткодействующие бронхолитики для купирования симптомов принимали 46 % пациентов. Клинико-функциональное обследование, проводившееся исходно и по окончании 12 и 24 нед. терапии, предусматривало: мониторингирование клинических симптомов и ежедневную пикфлоуметрию в течение всего периода наблюдения, оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике на аппарате *Flowscreen* (Erich Jaeger, Германия), выполнение стандартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20 °C) воздухом (ИГХВ). Наличие хБГР устанавливалось по снижению после ИГХВ объема форсированного выдоха за 1-ю с ($\Delta\text{ОФВ}_1$) ≥ 10 % от исходной величины [14]. В соответствии с результатами теста ИГХВ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 57 боль-

ных (39 %) с хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -15,8 \pm 1,16$ %), 2-ю — 88 пациентов (61 %) с отсутствием хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -6,2 \pm 1,11$ %). В контрольную группу вошли 12 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью стандартных методов вариационной статистики [15]. Уровень значимости различий определялся посредством парного и непарного критериев Стьюдента. Для сравнения частот альтернативного распределения использовали критерий Пирсона (χ^2). Значимость результатов корреляционного анализа оценивали по критерию Фишера.

В качестве препарата базисной терапии назначался беклометазона дипропионат (Беклазон Эко, *Norton Healthcare*) в дозе до 500 мкг в сутки (2-я ступень) и 500–700 мкг в сутки (3-я ступень) до достижения контроля БА или максимально возможной на данной ступени дозы иГКС (1 000 мкг в сутки) с последующей поддерживающей терапией стабильными дозами иГКС. В симптоматической терапии использовались короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по требованию. Оценка уровня контроля над БА проводилась по критериям GINA (2008).

Результаты и обсуждение

По окончании 12-недельной базисной терапии иГКС у больных БА были установлены различия в ответе на лечение: контролируемое течение заболевания имело место у 37 (26 %), частичный контроль был достигнут у 60 (41 %), неконтролируемое течение диагностировано у 48 (33 %) пациентов. Клинико-функциональные проявления полного и частичного контроля БА сочетались у 67 % пациентов. На момент завершения 24-недельного курса противовоспалительной терапии стандартными дозами беклометазона дипропионата зарегистрирована тенденция к увеличению числа пациентов с контролируемым течением заболевания до 36 % на фоне уменьшения доли частично-контролируемой и неконтролируемой БА (до 34 % и 30 % соответственно). Несколько чаще устанавливался полный и частичный контроль БА (70 %).

Наибольшая чувствительность к терапии в обеих группах больных через 12 и 24 нед. исследования прослеживалась со стороны ночных симптомов и утренней пиковой скорости выдоха, снижалась потребность в β_2 -агонистах короткого действия, уменьшалась выраженность симптомов в дневные часы (табл. 1). Примечательно, что для получения эффекта от фармакотерапии у пациентов без хБГР требовалось меньше времени. К концу 24-й нед. у них определялась статистически более значимая положительная динамика в достижении контроля над БА, по критериям GINA, со стороны клинических симптомов и утренней пиковой скорости выдоха ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами 1-й группы. Клинико-функциональные отличия в ответе на адекватную программную терапию рассматриваемых между группами больных выявлялись при анализе уровня контроля БА.

Таблица 1
Сравнительная клиничко-функциональная характеристика больных БА на этапах 12- и 24-недельного курса лечения

Критерии GINA (2006)	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 12 нед.	через 24 нед.	исходно	через 12 нед.	через 24 нед.
Дневные симптомы, в нед.	4,15 ± 0,34	3,13 ± 0,35	2,58 ± 0,27	3,07 ± 0,36*	2,08 ± 0,27	1,45 ± 0,21*
Ночные симптомы, в нед.	0,78 ± 0,08	0,28 ± 0,07	0	0,64 ± 0,07*	0	0
Потребность в β ₂ -агонистах, в нед.	4,75 ± 0,2	3,45 ± 0,31	2,87 ± 0,33	3,55 ± 0,37*	2,89 ± 0,35*	1,67 ± 0,39
Ограничения активности (включая физическую нагрузку)	большую часть времени	немного времени	0	определенное время	0	0
ПСВ, %	68,6 ± 2,12	76,9 ± 3,14	85,7 ± 2,96	76,4 ± 3,05	90,3 ± 2,45*	96,6 ± 2,27*
Обострения БА за 24 нед.		0,09 ± 0,02			0,06 ± 0,01	

Примечание: * – $p < 0,05$ для обеих групп на всех этапах по сравнению с исходным.

Было установлено, что по окончании 12- и 24-недельной терапии БА во 2-й группе преобладали пациенты с контролируемым течением заболевания (табл. 2) – 35 % и 47 % соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой (10 % и 18 % соответственно; $p < 0,05$). Частичный контроль БА по окончании 12 и 24 нед. терапии достигался во 2-й группе в 51 % и 43 % случаев, а в 1-й – в 24 % и 21 %. Сочетание критериев контролируемой и частично контролируемой БА встречалось во 2-й группе у 86 % и 90 % пациентов (после 12 и 24 нед.), в 1-й – у 34 % и 39 % случаев (1-я группа).

Гораздо медленнее показателей контроля БА изменялись параметры хБГР. Так, в общей выборке больных с холодовой бронхоконстрикцией на раннем (12-недельном) этапе не было выявлено достоверных изменений степени хБГР: падение ОФВ₁ в ответ на ИГХВ составило в среднем $14,2 \pm 1,22$ % по сравнению с исходным $15,8 \pm 1,16$ % ($p > 0,05$). По завершении 24-недельного срока среднее падение ОФВ₁ в ответ на ИГХВ также имело лишь недостоверную тенденцию к уменьшению до $13,0 \pm 1,54$ % ($p > 0,05$). В процессе динамического наблюдения у 4 больных из группы с контролируемой БА с изначальным проявлением холодового бронхоспазма на момент завершения исследования (24 нед.) хБГР не определялась, в то же время у 3 пациентов с неконтролируемой БА с первоначально отрицательной реакцией на холодовой стимул сформировалась хБГР.

В результате анализа взаимосвязи показателей хБГР и уровня контроля над БА было установлено, что высокие параметры хБГР, как правило, ассоциировались со снижением уровня контроля клиничко-функциональных проявлений заболевания ($r = -0,49$;

$p < 0,01$). Так, на момент окончания исследования в группе больных с контролируемым течением БА доля пациентов с низкими параметрами хБГР (ΔОФВ₁ – 10,0–14,1 %) в провокационном тесте была максимальной (86 %), число пациентов со средней степенью хБГР (ΔОФВ₁ – 14,2–18,4 %) достигло 15 % ($\chi^2 = 4,87$; $p < 0,05$), и не было выявлено случаев хБГР высокой степени (ΔОФВ₁ > 18,5 %). У больных с частично контролируемой БА также в наибольшей мере (80 %) определялись низкие значения хБГР по сравнению со средними (13 %; $\chi^2 = 4,2$; $p < 0,05$) и высокими (7 %; $\chi^2 = 6,8$; $p < 0,01$). В группе больных с неконтролируемым течением БА присутствовали все 3 степени хБГР: низкая, средняя и высокая (17, 62 и 31 % случаев соответственно).

Таким образом, гиперреактивность бронхов под воздействием холодового стимула у больных БА ассоциируется с формированием резистентности к монотерапии иГКС. В связи с этим представляется целесообразным использовать у этой категории больных в качестве базисной терапии комбинации иГКС / ДДБА, обладающие высоким фармакотерапевтическим потенциалом.

Заключение

- У больных с преимущественно легкой степенью течения БА использование стабильных доз иГКС в режиме монотерапии позволяет достичь стандарта контролируемого заболевания (GINA, 2008) на этапе 12-недельного и по окончании 24-недельного курса терапии в 26 % и 36 % случаев соответственно. Частично контролируемого течения БА удалось добиться у 41 % (через 12 нед.)

Таблица 2
Распределение больных в группах, достигших определенного уровня контроля БА на этапах 12- и 24-недельного курса лечения

Уровень контроля	12 нед.				24 нед.			
	1-я группа	2-я группа	χ^2	p	1-я группа	2-я группа	χ^2	p
Контролируемая БА	6	31	4,3	< 0,05	10	42	3,7	< 0,05
Частично контролируемая БА	14	45	2,8	> 0,05	12	38	3,65	< 0,05
Неконтролируемая БА	37	12	4,2	< 0,05	35	8	5,01	< 0,05

Примечание: χ^2 – значение критерия альтернативного распределения показателей между 1-й и 2-й группой.

и 35 % пациентов (через 24 нед.). У пациентов с хБГР контролируемое течение констатировано в 10 % (12 нед.) и в 18 % случаев (24 нед.), частично контролируемое течение — соответственно в 24 % и в 21 % случаев. Высока частота неконтролируемой БА.

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

Литература

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2008). Available at www.ginasthma.com
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
3. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonid in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368 (9537): 744–753.
4. Partridge M.R., Van der Molen T., Myrseth S.E. et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 2: 6–13.
5. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. и др. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 2: 94–102.
6. Bateman E.D., Bousquet J., Keetch M.L. et al. The correlation between asthma control and health status: the COAL study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 56–62.
7. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62 (6): 591–604.
8. Price D., Thomas M., Mitchell G. et al. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5 556 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12–19.
9. Овсянникова Н.В., Богишева Н.В., Проскура Т.А. Исследование эффективности бесфреонового беклометазона дипропионата в форме ингалятора Легкое дыхание у больных бронхиальной астмой. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2006; 3: 56–60.
10. Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100 (1): 2–10.
11. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses inhaled budesonid. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 226–235.
12. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57 (4): 309–316.
13. Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 348–355.
14. Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск; 2006.
15. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука; 1993.

Информация об авторах

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 53-35-45; e-mail: kolosov@amur.ru
 Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpd@amur.ru
 Семиряч Юлия Олеговна – к. м. н., научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru
 Перельман Юрий Михайлович – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 18.08.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-06:616.233-056.3