

вивающимися в онтогенезе под большим влиянием среды. Установление закономерностей проявления межсистемных связей позволит в дальнейшем разработать систему критериев прогностической оценки физических способностей человека на основе фенотипологии пальцевой дерматоглифики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шевкуненко, В.Н.* Типовая анатомия человека / В.Н. Шевкуненко, А.М. Геселевич. — Л.: ОГИЗ-Биомедгиз, 1935. — 232 с.
2. *Шмальгаузен, И.И.* Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии / И.И. Шмальгаузен. — М.; Л., 1938. — 144 с.
3. *Никитюк, Б.А.* Генетические маркеры и проблемы конституции / Б.А. Никитюк // Генетические маркеры в антропологии и медицине: сб. тез. докл. 4-го Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С.4—19.
4. *Гладкова, Т.Д.* Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека / Т.Д. Гладкова. — М., 1966. — 151 с.
5. *Кречмер, Э.* Строение тела и характер / Э. Кречмер. — М., 1995.
6. *Волоцкой, М.В.* Дактилоскопические графики и формулы / М.В. Волоцкой // Генетика. — 1936. — № 4. — С.428—436.
7. *Фадеев, Ю.А.* Дерматоглифический фенотип как информационный маркер системной организации внутримозговых процессов / Ю.А. Фадеев, И.Н. Спиридонов, И.В. Карасев // Труды межведомственного научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии РАМН. — М., 2002. — Т. 11. — С.29—34.
8. *Самищенко, С.С.* Атлас необычных папиллярных узоров / С.С. Самищенко. — М.: Юриспруденция, 2001. — 320 с.
9. *Никитюк, Б.А.* Конституция человека / Б.А. Никитюк // Итоги науки и техники. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 4. — 152 с. — (Сер. «Антропология»).
10. *Калантаевская, К.А.* Морфология и физиология кожи человека / К.А. Калантаевская. — Киев: здоров'я, 1972. — 268 с.
11. *Отелин, А.А.* Сравнительно-морфологические данные о приспособляемости кожной рецепции давления у зрячих и слепых людей / А.А. Отелин // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. — 1961. — Т. 61, № 7. — С.72—84.
12. *Гусева, И.С.* Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии / И.С. Гусева, Т.Т. Сорокина // Вопросы антропологии. — 1998. — Вып. 89. — С.99—111.
13. *Доброхотова, Т.А.* Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга / Т.А. Доброхотова, Н.Н. Брагина. — М.: Медицина, 1977.
14. *Гусева, И.С.* Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И.С. Гусева. — Минск, 1986.
15. *Джанибекова, И.В.* Приемы изучения латерализации функций рук / И.В. Джанибекова // Материалы IV Международного конгресса по интегративной антропологии. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002. — С.113—114.
16. *Гусева, И.С.* Человек, экология, симметрия / И.С. Гусева, Л.И. Тегак // Материалы Междунар. симп., Минск, 9—11 сентября 1991 г. — Минск: Наука і тэхніка, 1991. — С.64—66.
17. *Абрамова, Т.Ф.* Пальцевые дерматоглифы — генетические маркеры энергетического потенциала человека / Т.Ф. Абрамова [и др.] // Науч. тр. Всероссийского НИИ физической культуры и спорта, 1995 г. / под ред. С.Д. Неверковича [и др.]. — М., 1996. — Т. 1. — С.3—13.
18. *Гнездицкий, В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.: ил.
19. *Гладкова, Т.Д.* Явления симметрии и асимметрии у человека в признаках дерматоглифики / Т.Д. Гладкова // Вопросы антропологии. — 1962. — Вып. 10. — С.44—54.
20. *Неудахин, Е.В.* Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста: автореф. дис. ... докт. мед наук / Е.В. Неудахин. — М., 1992. — 39 с.

Статья поступила 01.02.2012 г.
Принята в печать 20.02.2012 г.

© Шаймуратов Р.И., Визель А.А., 2012

УДК 616.248-036

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ОТ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДО ХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА

РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ ШАЙМУРАТОВ, ординатор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, e-mail: russtem@gmail.com

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, e-mail: lordara@mail.ru

Реферат. Естественное течение бронхиальной астмы до сих пор недостаточно изучено. Бронхиальная астма — это генетически опосредованное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и элементы, проявляющееся многими фенотипами. Очевидно, что в таком случае, даже с развитием фармакологии и методов диагностики, вопрос о прогнозе сложен и неоднозначен. В статье проанализированы основные факторы, влияющие на прогноз бронхиальной астмы у взрослых пациентов. Рассмотрено, как менялись представления о прогнозе течения заболевания с течением развития современных представлений о болезни. Большое внимание уделено генетике астмы, рассмотрены основные патофизиологические процессы (воспаление и ремоделирование дыхательных путей), лекарственные препараты и их влияние на прогноз.

Ключевые слова: бронхиальная астма, долгосрочный прогноз, воспаление дыхательных путей, ремоделирование дыхательных путей, тяжесть, генетика бронхиальной астмы.

LONG-TERM PROGNOSIS IN BRONCHIAL ASTHMA: FROM DIAGNOSIS TO CHRONIC PROCESS

R.I. SHAYMURATOV, A.A. VIZEL

Abstract. The natural history of bronchial asthma is still poorly known. Asthma is a heterogeneous disease with a genetic basis. It is characterized by chronic airway inflammation in which many cells and cellular elements play a role. Asthma manifests as a variety of phenotypes. In this article we analyzed main prognostic factors in adult patients.

We presented a view of the prognosis of the disease in the course of development of modern conceptions of disease. Much attention is paid to the genetics of asthma, the basic pathophysiological processes (inflammation and airway remodeling), drugs and their effects on prognosis.

Key words: bronchial asthma, long-term prognosis, airway inflammation, airway remodeling, severity, asthma genetics.

Исторические представления о прогнозе бронхиальной астмы

Самые ранние упоминания о бронхиальной астме (БА) были обнаружены в Папирусе Эберса в Египте за 1500 лет до нашей эры; о ней также упоминали Гален, Геродот и Гиппократ. Аретей из Каппадокии (современник Галена) впервые дал точное описание приступа бронхиальной астмы. С тех пор мало кто упоминал о прогнозе заболевания. В 1868 г. Henry Hyde Salter опубликовал свой *opus magnum* «Астма: патология и лечение» [1], основанный на опыте сотен историй болезни. Он считал, что до 15 лет прогноз исключительно хороший, что нет такой другой болезни, в которой возраст играет более важную роль в прогнозе, и что шансы на выздоровление находятся в обратной зависимости от продолжительности болезни.

В 1950 г. была опубликована статья «Прогноз бронхиальной астмы». Американский терапевт проанализировал 80 историй болезни в период с 1935 по 1947 г. В начале исследования возраст больных составлял от 0 до 30 лет. Все больные распределились на несколько групп: 21% излечились от астмы, 54% — улучшение, 15% — без улучшения, 10% — умерло. Под понятием «излечившийся» автор подразумевает отсутствие приступов астмы в течение последних 5 лет. Были сделаны выводы, что благоприятному прогнозу астмы соответствуют следующие критерии: начало заболевания до 10 лет, продолжительность заболевания до начала лечения менее 5 лет, мужской пол, отсутствие хронических легочных заболеваний, отсутствие аллергии, в том числе и наследственной предрасположенности, возраст родителей более 35 лет (однако автор делает оговорку, что у этой группы родителей экономические и социальные условия были лучше, чем у молодых). Умершие, напротив, страдали БА длительно, у половины из них были множественные аллергические реакции [2].

В 1960 г. был опубликован анализ 304 аутопсий больных, страдавших бронхиальной астмой. Возраст больных составлял от 5 до 85 лет. Среди них 11,5% умерло от *status asthmaticus*, 10,2% умерло от осложненной астмы, 78,3% смертей не было связано с БА [3].

В исследовании, проведенном в 1967 г., были проанализированы 611 больных в возрасте от 3 до 59 лет в течение 7 лет. R.S. Pearson оценивал влияние аллергии на прогноз бронхиальной астмы. Половина больных страдала аллергией. Основной вывод работы: прогноз одинаково благоприятен как для аллергиков, так и для неаллергиков. Единственная разница заключается в осложнениях — у аллергиков они встречаются чаще [4].

В 1987 г. английскими врачами был проведен выборочный анализ историй болезни больных астмой с 1970 по 1976 г. Истории болезни были выбраны у 60 врачей общей практики. Отмечено, что увеличение смертности от бронхиальной астмы происходит не только в Англии, но и в других странах. Всего было изучено 2547 случаев. 94% пациентов осталось в живых к концу наблюдения. Авторы подчеркивают, что большинство

больных умирают от БА, бронхита и эмфиземы в пожилом возрасте, чаще женщины [5].

В статье «Необычная 2000-летняя история бронхиальной астмы» специалист в области психосоматической медицины Gregerson утверждает, что по результатам обзора основных работ, опубликованных за 60 лет, с точки зрения психосоматической медицины прогноз астмы ухудшается [6].

Прогноз бронхиальной астмы на современном этапе

В настоящий момент с развитием фармакологии и методов диагностики и исследования вопрос о прогнозе БА сложен и неоднозначен. Согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) GINA 2010 тяжесть бронхиальной астмы это широкое понятие, включающее в себя как тяжесть заболевания, так и ответ на терапию. Таким образом, астма может проявляться тяжелыми симптомами и обструкцией дыхательных путей и в то же время контролироваться низкими дозами лекарственных препаратов. Тяжесть бронхиальной астмы — это не статичное состояние пациента, а динамический процесс, который может меняться с течением месяцев и лет.

Ранее классификация GINA разделяла всех больных БА на четыре категории: интермиттирующая, легкая, средняя и тяжелая персистирующая астма. Основным недостатком этой классификации — это низкая прогностическая ценность. Именно поэтому в основе классификации GINA в настоящий момент лежит понятие «контроль астмы», а также степень интенсивности терапии. Согласно GINA тяжесть астмы в настоящий момент классифицируется в зависимости от интенсивности терапии необходимой для достижения хорошего контроля над заболеванием [7]. Однако классификация степени тяжести в зависимости от дозировки лекарств и контроля имеет и свои недостатки. Высокие дозы могут быть назначены в результате неадекватной оценки симптомов как пациентом, так и врачом, некоторые препараты лучше использовать для контроля, некоторые — для предотвращения осложнений. Улучшение качества жизни и контроль симптомов астмы, а также достижение наилучшей возможной функции легких — это и есть основная цель лекарственной терапии астмы. Несмотря на то что назначения глюкокортикостероидов в краткие сроки улучшает клинику, дыхательные функции, гиперреактивность дыхательных путей и общее самочувствие, не существует единого мнения, как изменяется с течением времени хроническое воспаление дыхательных путей. Наблюдения Т. Ога и соавт. (2005) показывают, что общее самочувствие пациента не так значительно зависит от состояния его дыхательных путей [8]. С тех пор как терапия ингаляционными кортикостероидами распространилась по всему миру, состояние больных заметно улучшилось.

Бронхиальная астма является генетически опосредованным гетерогенным заболеванием. Несмотря на неоспоримую генетическую связь заболевания, распознать полиморфизм генов препятствует вариабельный клинический фенотип, который формируется, вероятно,

за счет нескольких молекулярных механизмов, связанных с развитием и прогрессированием заболевания [9]. Согласно исследованию национального института сердца, легких и крови (США) было выделено 5 фенотипов астмы: 1) пациенты с ранним началом атопической астмы с нормальной функцией легких, контролируемой двумя или менее препаратами; 2) пациенты с ранним началом атопической астмы с контролируемой функцией легких, требующей более трех препаратов контроля; 3) группа, состоящая в основном из тучных пожилых женщин с поздним началом неатопической астмы, умеренным снижением ОФВ₁ нуждающихся в регулярном приеме кортикостероидов; 4) группа продемонстрировала тяжелую обструкцию дыхательных путей и гиперреактивность бронхов. Больные в этой группе различались по отношению к их способности достичь нормальной функции легких, по возрасту наступления астмы, а также использованию системных кортикостероидов; 5) группа представляла собой больных, менее склонных к атопии, чаще позднему началу болезни, фиксированной бронхообструкции, а также с признаками хронической обструктивной болезни легких несмотря на то, что больные не были курильщиками.

Гены, отвечающие за функцию дыхания у людей без заболевания органов дыхания при астме, также влияют на клинику и прогноз. Интересно, что выявляются общие гены для некоторых заболеваний дыхательной системы (например, при астме и ХОБЛ). Варибельный клинический фенотип также представляет собой трудность для исследования, потому что гены, отвечающие только за предрасположенность к астме и наоборот, есть гены, отвечающие только за тяжесть болезни [10]. Например, в работе F. Miriam и соавт. (2010) было обнаружено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE (за исключением IL-13 и региона HLA, который содержит несколько локусов, затрагивающих эти фенотипы), и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Это предполагает что повышение IgE может проявляться как непостоянный вторичный эффект от астмы, а не лежать в основе заболевания, что согласуется с отсутствием связи между атопической сенсibilизацией и астмой во многих популяциях [11]. И наоборот, ген SERPINE1 не является геном предрасположенности к астме, а отвечает за тяжесть, прогрессирование и ответ на длительный прием ИГКС. У больных с аллелью 5G уровень сывороточного IgE выше, показатели функции легких ниже; наконец, 5G аллель был связан с более низкими уровнями распространенности полной ремиссии астмы при последующем наблюдении (с 1962 по 1975 г.). Также продемонстрировано, что чем более выражен ген в аллели, тем быстрее развивается ответ на прием ИГКС [12].

Значительный интерес представляют работы по изучению роли активных форм кислорода и оксидативного стресса в патогенезе большинства заболеваний респираторного тракта и, в частности, бронхиальной астмы. Оксидативный стресс может быть критическим фактором развития астмы и может запускать каскады различных внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к нарушению иммунологической толерантности и усилению аллергического воспаления. Своевременный контроль оксидативного стресса соответствующими методами имеет решающее значение для эффективного управления астмой [13]. Основной

причиной оксидативного стресса является дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты, выражающийся в чрезмерном усилении образования активных форм кислорода и ослаблении эффективности антиоксидантной защиты. [14]. Наиболее стабильной формой восстановленного кислорода является перекись водорода. Измерение ее в конденсате выдыхаемого воздуха — это простой неинвазивный метод, позволяющий оценить активность окислительно-восстановительных процессов в респираторном тракте и уровень оксидативного стресса. Повышенная концентрация выдыхаемого H₂O₂ может представлять собой или увеличение производства оксидантов и(или) снижение свободных радикалов потенциала в дыхательных путях. В работе греческих исследователей выявлена существенная корреляция между уровнем H₂O₂ выдыхаемого воздуха, воспалением дыхательных путей и тяжестью бронхиальной астмы. По их данным оказалось, что оксидативный стресс не был повышен у пациентов с легкой интермиттирующей астмой, независимо от использования ИГКС, и в значительной степени зависит от использования ИГКС у больных со всеми формами заболевания. Дальнейший анализ показал, что вышеизложенная корреляция существует только у пациентов с умеренной астмой, у которых наблюдалась также сильная корреляция между числом нейтрофилов и уровнем H₂O₂. Авторы предполагают, что эозинофилы являются преобладающими клетками, которые генерируют активные формы кислорода у больных со всеми степенями тяжести заболевания, в то время как нейтрофилы могут отвечать за более высокие уровни, которые наблюдаются при более тяжелых степенях заболевания.

Результаты этого исследования показывают, что роль выдыхаемой H₂O₂ как показателя оксидативного стресса в прогнозировании тяжести заболевания, а также хода воспалительного процесса ограничена и зависит от использования ингаляционных кортикостероидов и классификации тяжести заболевания. Исследователи интерпретируют свои выводы следующим образом: у пациентов с легкой астмой уровень антиоксидантной защиты является достаточным для предотвращения увеличения производства активных форм кислорода. Однако, как только тяжесть заболевания прогрессирует, синтез активных форм кислорода преодолевает барьер антиоксидантной защиты [15]. Таким образом, несмотря на положительную клиническую динамику, оксидативный стресс в дыхательных путях не прекращается. С каждым обострением бронхиальной астмы состояние респираторного тракта ухудшается. Следовательно, именно состояние дыхательных путей определяет прогноз бронхиальной астмы на каждом этапе течения болезни.

Ремоделирование дыхательных путей включает в себя следующие изменения: хрупкость эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, увеличенные железы подслизистого слоя, разрастание кровеносных сосудов, увеличение доли межклеточного вещества в стенке дыхательных путей, увеличение количества гладких мышечных клеток, истончение стенок дыхательных путей и появление измененного (ненормального) эластина [16]. В дыхательных путях большого и малого калибра увеличение количества гладких мышечных клеток происходит за счет различных механизмов, возможно за счет фенотипических изменений гладких мышечных клеток; в некоторых из них увеличивается интенсив-

ность синтетических процессов, в некоторых возрастает способность к пролиферации или сократимости. Снижение проходимости дыхательных путей зависит в основном от степени ремоделирования, тогда как выраженность структурных изменений дыхательных путей (гиперреактивность) может зависеть от специфических фенотипических изменений. Снижение эластичности дыхательных путей (что является вторичным по отношению к увеличению депонирования в матриксе) может защитить от сужения дыхательных путей. И наоборот, в тяжелых случаях астмы разрушение альвеолярных каркасных структур и истончение адвентиции может спровоцировать сужение дыхательных путей.

Противоположные результаты отмечены в нескольких исследованиях, описывающих изменения ретикулярной базальной мембраны у взрослых, школьников и детей дошкольного возраста, которые наводят на мысль, что ремоделирование может протекать параллельно с воспалением, но не связано с ним непосредственно [17, 18, 19]. Между тем известно, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, нет истончения ретикулярной базальной мембраны, что определяет обратимость изменений в легких. Напротив, у взрослых истончение ретикулярной базальной мембраны и эозинофильное воспаление являются маркерами ремоделирования дыхательных путей. При проведении исследования толщины ретикулярной базальной мембраны у детей от 2 мес до 3 лет с предрасположенностью к бронхиальной астме не было значительных различий по сравнению с контрольной группой здоровых детей [20]. Также была выяснена связь между толщиной ретикулярной базальной мембраны и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁): чем тоньше мембрана, тем ниже ОФВ₁, при исследовании взрослых некурящих пациентов [21]. Чем тяжелее протекает заболевание, тем более выражены эти изменения.

Ремоделирование дыхательных путей — это фактор, определяющий тяжесть БА, а следовательно, и прогноз. Терапия глюкокортикостероидами — один из самых эффективных методов, направленных на устранения хронического воспаления, тем самым предотвращая дальнейшее ухудшение состояния дыхательных путей [22]. Вместе с тем остаются открытыми вопросы: когда возникает ремоделирование дыхательных путей? Как протекает процесс ремоделирования? Насколько длителен этот процесс? [23]. Австралийские ученые в своей работе продемонстрировали, что толщина слоя гладких мышц дыхательных путей определяет тяжесть бронхиальной астмы, но не длительность процесса. Было выяснено, что толщина гладких мышц не зависела от возраста, когда проявилась БА, и от продолжительности болезни. Слой гладких мышечных клеток был толще у больных с БА по сравнению со здоровыми; у группы больных, где БА послужила причиной смерти, слой гладких мышечных клеток был толще, чем у больных, страдающих БА, но не приведшей к смерти. То есть утолщение слоя гладких мышц должно происходить до или во время проявления первых симптомов астмы. Толщина слоя гладких мышц дыхательных путей — фактор, мало зависящий от продолжительности заболевания, а также от возраста. [24]. Дальнейшая перспектива развития этого тезиса — проведение корреляции между клиникой бронхиальной астмы и изменениями в дыхательных путях. А. Reynold, Jr. Panettieri показали *in vitro*, что комбинация провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли альфа может

привести к нечувствительности гладких мышечных клеток дыхательных путей к кортикостероидами, а так как иммуномодуляторная функция гладких мышечных клеток зависит от чувствительности к кортикостероидам, то на основе дальнейшего изучения функций гладких мышечных клеток можно будет делать прогноз об обратимости ремоделирования дыхательных путей [25].

Изменения функций легких

Согласно исследованию, проведенному К. Conneli и соавт., у 772 больных астмой, половина из которых имеет (имела) анамнез курения, обнаружилось, что хроническая гиперпродукция мокроты увеличивается с возрастом, особенно у мужчин. Функция внешнего дыхания напрямую зависит от продукции мокроты, чем длительнее продукция мокроты, тем хуже ФВД. Курильщики демонстрировали худшие показатели ФВД по сравнению с некурящими. Авторы делают выводы, что продукция мокроты — это не лучший показатель воспаления при астме, зеленый цвет мокроты свидетельствует о более тяжелом воспалительном процессе [26]. По результатам наблюдения P.I. Frank и соавт. за 2693 взрослыми больными БА с 1993 по 2011 г. выяснилось, что почти у половины молодых людей, предъявляющих жалобы на свистящие хрипы, развились стойкие симптомы, а также что у 1/6 за 6—8 лет появились новые жалобы [27]. R. Marc, M. Silverstein и соавт. проанализировали 2499 историй болезни больных астмой и связанных с астмой диагнозов с 1964 по 1983 г.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что ожидаемая продолжительность жизни не связана с годом начала заболевания. У пациентов старше 35 лет, страдающих бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, выживаемость хуже прогнозируемых величин. Астма была классифицирована как причина смерти только у 4% больных, не было никаких доказательств повышенного риска смерти среди пациентов с более поздней диагностикой астмы, что предполагает, что «обычные» пациенты с БА имеют хороший прогноз [28]. По результатам 9-летнего когортного исследования было выявлено, что ведущим фактором прогноза является состояние легочной функции, тогда как контроль БА — это фактор, определяющий ремиссию [29]. C.S. Ulrik проанализировал 36 пациентов от 2 до 35 лет. По результатам работы были сделаны выводы: для большинства из них прогноз легочной функции хороший; у больных БА с нарушением функции легких в детстве возможны угрожающие жизни нарушения функции легких. Ухудшение симптомов, гиперреактивность бронхов, эозинофилия, снижение ОФВ₁, неполная бронходилатация отрицательно влияют на длительные изменения функции легких. Необратимая обструкция дыхательных путей наблюдается только у некоторых пациентов с астмой. Раннее вмешательство противовоспалительной терапии, в первую очередь ИГКС, может положительно влиять на прогрессирование заболевания астмой [30]. Нельзя не отметить, что существует мнение, что измерение ОФВ₁ не в полной мере отражает изменения в дистальных дыхательных путях, и необходимы дополнительные методы исследования, характеризующие тяжесть и контроль БА. Например, у пациентов с неполным контролем астмы, но с хорошим ответом ФВД [31]. Однако, по данным однолетнего наблюдения [32], необходимость использования β-агонистов слабо коррелирует как с ОФВ₁, так и с ПСВ. Каждый ли случай бронхиальной астмы оканчивается обструкцией дыхательных путей?

В обзоре M. Gaga обсуждается мысль о том, что необратимая постоянная обструкция при БА — это только вопрос времени [33]. В исследовании P. Lange и соавт. [34] были проанализированы результаты оценки объема форсированного выдоха за первую секунду среди обратившихся больных астмой и в здоровой популяции. Всего в конечном счете в исследовании приняло участие 17 506 человек. 15-летний период наблюдения был разбит на три 5-летних. При первом осмотре распространенность астмы составляла 2,3%, при втором — 3,3%, при третьем — 6,3%. У здоровых людей независимо от пола уровень $ОФВ_1$ был выше, и снижение его было медленнее по сравнению с больными бронхиальной астмой. Различия средних показателей у больных астмой и без астмы возрастала с возрастом. Курящие мужчины и женщины, больные БА, демонстрировали значительно большее снижение $ОФВ_1$, чем курящие люди, не страдающие БА. Курящие мужчины и женщины с астмой и хронической гиперсекрецией слизи демонстрировали значительно большее снижение $ОФВ_1$, чем люди без гиперсекреции слизи. В исследовании доказано что $ОФВ_1$ больных БА в среднем снижается на 38 мл в год по сравнению со снижением $ОФВ_1$ на 22 мл у здоровой популяции, что подтверждается 5-летним исследованием F. Cibella и соавт. — по их данным происходит снижение $ОФВ_1$ на 40 мл в год [35]. Однако есть данные наблюдений, свидетельствующие о снижении $ОФВ_1$ в среднем на 22 мл в год [36] и на 5 мл в год [37]. В исследовании F. Cibella и соавт. также была показана связь между возрастом, началом заболевания и функцией дыхания. На снижения $ОФВ_1$ значительно влияют возраст и пол: у молодых мужчин кривые снижения были значительно круче. Также было выявлено, что среди молодых больных, чем хуже были изначальные показатели $ОФВ_1$, тем более снижение $ОФВ_1$ было выражено в последующее время. И наоборот, у пожилых больных с поздним началом астмы снижение $ОФВ_1$ было менее выражено. При длительном течении болезни (≥ 15 лет) темпы снижения функции легких могут снизиться (что, вероятно, связано со снижением процессов ремоделирования дыхательных путей с возрастом). Вариабельные показатели $ОФВ_1$ были охарактеризованы как отрицательный прогностический признак; было показано, что вариабельность $ОФВ_1$ ассоциируется с ухудшением функции легких. Таким образом, авторы делают вывод, что к ухудшению функции легких склонны молодые больные БА с низкими базовыми показателями $ОФВ_1$ [35].

Существующие методы прогнозирования БА в зависимости от дыхательной функции в основном представляют собой математические модели. Для построения прогноза периодов течения БА разработана дискриминантная модель, включающая 31 показатель исследования и обладающая достаточными статистическими характеристиками ($\lambda = 0,032$; $F = 183,84$; $p < 0,00001$) для точного прогноза двух периодов (обострение/вне обострения) заболевания. Прогноз, разработанный математической моделью как обострение, так и периода вне обострения БА при соблюдении исходных условий лечения, оправдывается в 95—100% случаев [38]. Для флуктуационного анализа с помощью моделей множественной линейной регрессии оценивались параметры $ОФВ_1$, ПСВ и клинические признаки (кашель, продуктивность мокроты, связь с физической нагрузкой, ночные пробуждения). Метод выдает параметр α (характеризующий результат сглаживания),

который позволяет количественно оценить, насколько сильно дальние корреляции влияют на оцениваемые параметры в настоящий момент. Наличие дальних корреляций означает, что ПСВ в любой день зависит от его значения в предыдущие дни, даже в течение длительных промежутков времени в соответствии с поведением фрактала. Потенциальные взаимодействия между параметром α и генотипом были проверены на статистическую значимость F-тестом. Сила параметра α как предиктора ответа на лечение лишней раз подтверждает, что астма — это заболевание со сложной динамикой, характеризующееся параметром, определяющим количественно дальние корреляции. С практической точки зрения это означает, что если у пациента высчитывается средний (или высокий) параметр α в то время, когда он получает плацебо, то у него течение заболевания с симптомами будет на 18 (или 16) дней меньше при приеме сальметерола, что составит 11% лечения [39].

Влияние лекарственных препаратов на прогноз

Кортикостероиды являются наиболее эффективными средствами для лечения бронхиальной астмы; ИГКС стали препаратами первой линии терапии при персистирующей астме. Только кортикостероиды способны подавлять процессы хронического воспаления в дыхательных путях. На клеточном уровне кортикостероиды способны уменьшить количество воспалительных клеток в дыхательных путях, в том числе эозинофилов, Т-лимфоцитов, тучных клеток, и дендритных клеток. Эти эффекты осуществляются путем ингибирования движения воспалительных клеток в дыхательных путях, подавляя производство хемотаксиса — посредников и молекул адгезии, и подавляя выживание в дыхательных путях воспалительных клеток, таких как эозинофилы, Т-лимфоциты и тучные клетки. Эпителиальные клетки могут быть основной клеточной мишенью для ингаляционных кортикостероидов, которые являются основой современного лечения астмы. Таким образом, кортикостероиды имеют широкий спектр противовоспалительного действия при астме, с угнетением нескольких медиаторов воспаления и воспалительных и структурных элементов. Кроме того, кортикостероиды подавляют экспрессию множества провоспалительных генов реверсируя ацетилирование гистонов активированных провоспалительных генов [40]. В работе D. Ierodiakonou и соавт. [41] было продемонстрировано, что глюкокортикоиды могут повышать экспрессию гена, отвечающую за синтез E-кадгерина (основного белка, обеспечивающего клеточную адгезию, благодаря которому клетки эпителия образуют сплошной покров), что клинически выражается в менее выраженном ремоделировании дыхательных путей, более медленном снижении $ОФВ_1$. В лабораторных исследованиях было показано, что использование ИГКС может предотвратить десенсibilлизацию к β_2 -адренорецепторам.

Агонисты β_2 -адренорецепторов у большинства пациентов улучшают клинику за счет снижения тонуса гладких мышц бронхов. Кроме бронхорасширяющего действия, β_2 -агонисты обладают и противовоспалительным эффектом, возможно за счет потенцирования действия ИГКС [42]. В последнее время в литературе значительное внимание уделяется полиморфизму генов β_2 -адренорецепторов. Пациенты, страдающие

бронхиальной астмой, гомозиготные по 16 аминокислотной позиции в аллеле гена β_2 -адренорецептора — Arg/Arg, могут испытывать трудности с контролем бронхиальной астмы при использовании β_2 -агонистов [43]. Дальнейшие исследования показали, что гомозиготы Arg/Arg обладают сниженным ответом на β_2 -агонисты короткого действия, а на длительно действующие β_2 -агонисты эффекта не было. Также гомозиготные по аллелю Arg/Arg продемонстрировали больший риск развития неконтролируемой астмы, более быстрое снижение ФВД и более выраженную бронхореактивность, чем аллель Gly/Gly. Но при приеме ИГКС нет статистически значимых различий в этих параметрах среди мутаций Arg/Arg, Arg/Gly и Gly/Gly, что доказывает, что кортикостероиды снижают толерантность β_2 -адренорецепторов [44]. В 16-летнем исследовании 30 тыс. больных БА использование кортикостероидов было связано со снижением госпитализаций при астме на 31% (5 случаев госпитализации на 1000 в год) и повторной госпитализации — на 39% (27 повторных госпитализаций в год) [45].

Заключение. Обращает на себя внимание факт, что, несмотря на то что с течением времени менялись подходы к патофизиологии и лечению бронхиальной астмы, прогноз оставался неизменным. Любопытно, что согласно данным Американской ассоциации по борьбе с легочными заболеваниями [46] тренды смертности в 1979 и 2007 г. примерно одинаковы.

Бронхиальная астма — это генетически опосредованное гетерогенное заболевание. Некоторые гены «отвечают» за предрасположенность к астме, некоторые за степень тяжести. Существуют также гены, отвечающие за экспрессию кортикостероидов и β_2 -адренорецепторов. Очевидно, что при таком разнообразии вариантов провести прогностически ценную классификацию очень сложно. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов для последующего фенотипирования и диагностики. В обозримом будущем с развитием генетики можно будет формировать индивидуальное лечение.

Оксидативный стресс может быть критическим фактором развития астмы и может запускать каскады различных внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к нарушению иммунологической толерантности и усилению аллергического воспаления. Своевременный контроль оксидативного стресса соответствующими методами имеет решающее значение для эффективного управления астмой. Ремоделирование дыхательных путей — это фактор, определяющий тяжесть БА, а следовательно, и прогноз. Следует помнить, что каждое обострение провоцирует новый оксидативный стресс, а следовательно, и ремоделирование.

Терапия глюкокортикостероидами — это один из самых эффективных методов, направленный на устранения хронического воспаления (оксидативного стресса), тем самым предотвращая дальнейшее ухудшение состояния дыхательных путей (ремоделирования).

На показатели функции внешнего дыхания влияют пол, возраст и длительность заболевания.

Исходя из теоретических выкладок, получается, что стабильное клиническое состояние больных может продолжаться неопределенно долго — до первого обострения или когда больной перестает принимать кортикостероиды. Поэтому будет уместно отождествлять понятия «контроль» и «прогноз». Полностью

справиться с оксидативным стрессом и хроническим воспалением на данном этапе развития методов лечения невозможно. Целью контроля астмы остается борьба с ремоделированием дыхательных путей, что достигается своевременным и основанным на принципах доказательной медицины лечением. При соблюдении этих условий прогноз больных бронхиальной астмой оптимистичен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sakula, A. Henry Hyde Salter (1823—1871): a biographical sketch / A. Sakula // *Thorax*. — 1985. — Vol. 40, № 12. — P.887—888.
2. McCracken, D. Prognosis in bronchial asthma / D. McCracken // *BMJ*. — 1950. — Vol. 1, № 4650. — P.409—412.
3. Messer, J.W. Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma / J.W. Messer, P.A. Gustavus, W.A. Bennet // *Chest*. — 1960. — Vol. 38, № 6. — P.616—624.
4. Pearson, B.R.S. Asthma-allergy and prognosis / B.R.S. Pearson // *Proc. roy. Soc. Med.* — 1968. — Vol. 61, № 5. — P.467—470.
5. Markowe, H.L.J. Prognosis in adult asthma: a national study / H.L.J. Markowe, C.J. Bulpitt, M.J. Shipley [et al.] // *BMJ*. — 1987. — Vol. 295, № 6602. — P.949—952.
6. Gregerson, M.B. The Curious 2000-Year Case of Asthma / M.B. Gregerson // *Psychosom. Med.* — 2000. — Vol. 62, № 6. — P.816—827.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2010. — URL: <http://ginasthma.org>
8. Oga, T. Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 2005 — Vol. 58, № 5. — P.532—539.
9. Barnes, K.C. Genetic studies of the etiology of asthma / K.C. Barnes // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2011. — Vol. 8, № 1. — P.143—148.
10. Meyers, D.A. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? / D.A. Meyers // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126, № 3. — P.439—446.
11. Moffatt, M.F. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt, D.Ph. Ivo, G. Gut [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, № 13. — P.1211—1221.
12. Dijkstra, A. SERPINE1-675 4G/5G polymorphism is associated with asthma severity and inhaled corticosteroid response / A. Dijkstra, D.S. Postma, M. Bruinenberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38, № 5. — P.1036—1043.
13. You Sook, C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Asthma / C. You Sook, Moon Hee-Bom // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2, № 3. — P.183—187.
14. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // *Пульмонология*. — 2006. — № 5. — С.122—126.
15. Loukides, S. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity / S. Loukides, D. Bouros, G. Papatheodorou [et al.] // *Chest*. — 2002. — Vol. 121, № 2. — P.338—346.
16. Bai, T.R. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences / T.R. Bai, D.A. Knight // *Clin. Science*. — 2005. — Vol. 108, № 6. — P.463—477.
17. Barbato, A. Airway inflammation in childhood asthma / A. Barbato, G. Turato, S. Baraldo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168, № 7. — P.798—803.
18. Pohunek, P. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma / P. Pohunek, J. Warner, J. Turzikova [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16, № 1. — P.43—51.
19. Fedorov, I.A. Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma / I.A. Fedorov, S.J. Wilson, D.E. Davies, S.T. Holgate // *Thorax*. — 2005. — Vol. 60, № 5. — P.389—394.

20. *Saglani, S.* Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction / S. Saglani, K. Malmstrom, A.S. Pelkonen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171, № 6. — P.722—727.
21. *Kasahara, K.* Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma / K. Kasahara, K. Shiba, T. Ozawa [et al.] // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57, № 3. — P.242—246.
22. *Yamauchi, K.* Airway remodeling in asthma and its influence on clinical pathophysiology / K. Yamauchi // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 209, № 2. — P.75—78.
23. *Szeffler, S.J.* Airway Remodeling Therapeutic Target or Not? / S.J. Szeffler // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171, № 7. — P.672—673.
24. *James, A.L.* Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma / A.L. James, T.R. Bai, T. Mauad [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34, № 5. — P.1040—1045.
25. *Panettieri, R.A.* Asthma persistence versus progression: Does airway smooth muscle function predict irreversible airflow obstruction? / R.A. Panettieri // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30, № 2. — P.103—108.
26. *Connolly, C.K.* Sputum and pulmonary function in asthma / C.K. Connolly, N.K. Murthy, S.M. Alcock, R.J. Prescott // *Chest.* — 1997. — Vol. 112, № 4. — P.994—999.
27. *Frank, P.I.* A longitudinal study of changes in respiratory status in young adults 1993—2001 / P.I. Frank, M.L. Hazell, J.A. Morris [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 3. — P.338—343.
28. *Silverstein, M.D.* Long-term survival of a cohort of community residents with asthma / M.D. Silverstein, Ch.E. Reed, E.J. O'Connell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 33, № 331. — P.1537—1541.
29. *De Marco, R.* Prognostic factors of asthma severity: A 9-year international prospective cohort study / R. De Marco, A. Marcon, D. Jarvis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117, № 6. — P.1249—1256.
30. *Ulrik, C.S.* Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function / C.S. Ulrik // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 13, № 4. — P.904—918.
31. *Scichilone, N.* The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV₁? / N. Scichilone, S. Battaglia, D. Olivieri, V. Bellia // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64, № 11. — P.1563—1569.
32. *Shingo, S.* Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies / S. Shingo, J. Zhang, T.F. Reiss // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 17, № 2. — P.220—224.
33. *Gaga, M.* Fixed obstruction in severe asthma: not just a matter of time / M. Gaga // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P.8—10.
34. *Lange, P.* A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma / P. Lange, J. Parner, J. Vestbo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 17. — P.1194—1200.
35. *Cibella, F.* Lung function decline in bronchial asthma / F. Cibella, G. Cuttitta, V. Bellia [et al.] // *Chest* — 2002. — Vol. 122, № 6. — P.1944—1948.
36. *Fletcher, C.* The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London / C. Fletcher, R. Peto, C. Tinker, F.E. Speizer. — England: Oxford University Press, 1976.
37. *Burrows, B.* The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population / B. Burrows, J.W. Bloom, G.A. Traver, M.G. Cline // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317, № 21. — P.1309—1314.
38. *Донич, С.Г.* Модель прогнозирования периодов течения бронхиальной астмы / С.Г. Донич // *Український терапевтичний журнал.* — 2008. — № 4.
39. *Thamrin, C.* Fluctuation analysis of lung function as a predictor of long-term response to β_2 -agonists / C. Thamrin, G. Stern, M.-P.F. Strippoli, C.E. Kuehni [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2009. — Vol. 33, № 4. — P.486—493.
40. *Barnes, P.J.* How Do Corticosteroids Work in Asthma? / P.J. Barnes, I.M. Adcock // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139, № 5. — P.359—370.
41. *Ierodiakonou, D.* E-cadherin gene polymorphisms in asthma patients using inhaled corticosteroids / D. Ierodiakonou, D.S. Postma, G.H. Koppelman [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38, № 5. — P.1044—1052.
42. *Kips, J.C.* Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma / J.C. Kips, R.A. Pauwels // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164, № 6. — P.923—932.
43. *Glassroth, J.* The role of long-acting β -agonists in the management of asthma: analysis, meta-analysis, and more analysis / J. Glassroth // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144, № 12. — P.936—937.
44. *Rebordosa, C.* ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline / C. Rebordosa, M. Kogevinas, S. Guerra [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38, № 5. — P.1029—1035.
45. *Suissa, S.* Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalization for asthma / S. Suissa, P. Ernst, A. Kezouh // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57, № 10. — P.880—884.
46. Trends in Asthma Morbidity and Mortality American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Program Services Division, July, 2011.

Статья поступила 15.10.2011 г.
Принята в печать 20.02.2012 г.