

УДК616.248(470.323)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ, ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА

Прибылова Н.Н., Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Махова О.Ю.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ», Курск, e-mail: vbfpo@mail.ru

Проблема персонализированной терапии у больных с различными фенотипами бронхиальной астмы является весьма актуальной. Анализ регистра бронхиальной астмы в Курской области за последние 3 года показал, что преобладающим фенотипом (в 51 % случаев) было сочетание бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так называемый синдром перекреста, преимущественно с тяжелым течением заболевания, а также в 53 % БА сочеталась с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что требует коррекции терапии коморбидной патологии. Проведен анализ клинических и патогенетических характеристик различных фенотипов бронхиальной астмы у взрослых пациентов по данным регистра БА. При оценке контроля над БА следует использовать мониторинг эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с оценкой уровня эндотелина-1 в плазме крови, повышение уровня которого свидетельствует о наличии системного воспаления и отсутствии контроля над БА.

Ключевые слова: фенотипы БА, синдром перекреста БА и ХОБЛ, коморбидная патология при БА, персонализированная терапия, эндотелин-1, эндотелий-зависимая вазодилатация.

PREVALENCE, FEATURES OF THE CLINICAL CURRENT AND TREATMENT, PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA IN KURSK REGION ACCORDING TO THE REGISTER

Pribylova N.N., Pribylov S.A., Samosudova L.V., Makhova O.Y.

"The Kursk State medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation", Kurск, e-mail: vbfpo@mail.ru

The problem of personalized therapy in patients with different phenotypes of asthma is very important. Over the past 3 years analysis of the Kursk region bronchial asthma's register showed that the dominant phenotype (51% of the cases) was the combination of asthma and COPD, overlap - syndrome, mostly with severe disease, as well as 53 % of asthma combined with cardiovascular disease, which requires correction treatment of comorbid pathology. The analysis of clinical and pathogenetic characteristics of phenotypes of bronchial asthma in adult patients according to the register BA was carried out. When assessing asthma control should be used monitoring endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery with the assessment of the level of endothelin-1 in plasma, increasing the level of which indicates the presence of systemic inflammation and the absence of asthma control.

Keywords: phenotypes of asthma, COPD and asthma overlap-syndrome comorbid pathology in AD, personalized therapy, endothelin-1, an endothelium-dependent vasodilatation.

Бронхиальная астма относится к одному из самых распространенных заболеваний во всех возрастных группах. Резкий рост заболеваемости астмой произошел в конце XX века. В 1998 году число больных астмой в мире равнялось приблизительно 155 млн человек, а в настоящее время эта цифра достигла 300 млн. По данным некоторых прогностических аналитических исследований, подсчитано, что к 2025 году, в том случае, если процесс урбанизации будет продолжаться теми же темпами, бронхиальная астма разовьется дополнительно у 100–150 млн человек [10]. Согласно данным статистических материалов МЗ РФ за 2014 г., в России официально зарегистрировано 1406493 больных бронхиальной астмой. По оценкам специалистов, численность больных

астмой как минимум в 5–6 раз превышает данные официальной статистики и составляет приблизительно 9,915 млн [1].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года, астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Гетерогенность бронхиальной астмы проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике.

Вступление врачебного сообщества в эпоху персонализированной медицины предопределило необходимость персонифицированного подхода в терапии каждого пациента. Вот почему в последнее время очень много говорится о фенотипах самых разных болезней, в том числе и о фенотипах бронхиальной астмы [6].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года выделены следующие фенотипы бронхиальной астмы [9]:

1. Аллергическая: часто начинается в детстве, связана с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) у пациента или родственников. Исследование индуцированной мокроты до лечения у больных с этим фенотипом часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической бронхиальной астмы хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

2. Неаллергическая: некоторые взрослые имеют бронхиальную астму, не связанную с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. Эти пациенты могут не очень хорошо отвечать на терапию ИГКС.

3. Бронхиальная астма с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, бронхиальная астма впервые развивается уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и требуют высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

4. Бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей: некоторые пациенты с длительным анамнезом заболевания развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

5. Бронхиальная астма у больных с ожирением: некоторые пациенты с ожирением имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Особенно важно с точки зрения реальной клинической практики выделение перекрестного фенотипа или overlap-синдрома – сочетания БА и ХОБЛ. У пациентов с признаками как БА, так и ХОБЛ отмечаются более частые обострения, для них характерны более низкое качество жизни, более быстрое ухудшение функции внешнего дыхания и более высокая смертность, а кроме того, эти пациенты нуждаются в более интенсивном использовании ресурсов здравоохранения, чем пациенты только с БА или только с ХОБЛ [3].

Таким образом, изучение клинических и патогенетических характеристик различных форм бронхиальной астмы у взрослых по данным регистра Курской области представляет значительный научный и практический интерес с точки зрения разработки дифференцированных диагностических подходов к верификации различных фенотипов заболевания, а также определения оптимальных терапевтических режимов. С учетом высокого уровня коморбидности при бронхиальной астме, представляется актуальным изучение сочетанного течения бронхиальной астмы и сердечно-сосудистой патологии, особенностей диагностики и фармакотерапии коморбидных состояний. Опираясь на доказанное утверждение о роли дисфункции эндотелия (ЭД) и уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) как общем патогенетическом аспекте для пациентов с сочетанной кардио-респираторной патологией, в ходе настоящего исследования представляется важным изучить степень ЭД и уровня ЭТ-1 при различных фенотипах бронхиальной астмы и при сочетанном течении заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Цель исследования: изучить клинические и патогенетические характеристики различных фенотипов бронхиальной астмы у взрослых пациентов, по данным регистра Курской области, с анализом случаев сочетанного течения с сердечно-сосудистыми заболеваниями и определением уровня ЭТ-1.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические и патогенетические характеристики различных фенотипов бронхиальной астмы у взрослых пациентов по данным регистра Курской области, особенности дифференциально-диагностических подходов к верификации различных фенотипов заболевания, а также определить оптимальные терапевтические режимы с учетом конкретного фенотипа;

2. Проанализировать случаи сочетанного течения бронхиальной астмы и сердечно-сосудистой патологии, особенности диагностики и фармакотерапии коморбидных состояний по данным регистра;

3. Изучить степень эндотелиальной дисфункции и уровень эндотелина-1 при различных фенотипах бронхиальной астмы и при сочетанном течении заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Материалы и методы: подвергнуто анализу 3472 случая бронхиальной астмы за период 2014–2016 г. по данным регистра заболевания. Среди методов параметрической статистики, позволяющих определить наличие или отсутствие линейной связи между двумя количественными показателями, а также оценить ее тесноту и статистическую значимость, использовался критерий корреляции Пирсона.

Полученные результаты: за период наблюдения 2014–2016 г. проанализировано 3472 случая бронхиальной астмы у взрослых, по данным регистра заболевания Курской области. Распространенность бронхиальной астмы у взрослого населения, по данным Регистра, составила 354,78 случая на 100 000 населения. По данным регистра БА в Курской области, распространенность заболевания увеличивается в старших возрастных группах, начиная с 50 лет, и наиболее распространена в возрастной группе 60–64 года – 788 на 100000 населения (рисунок 1).

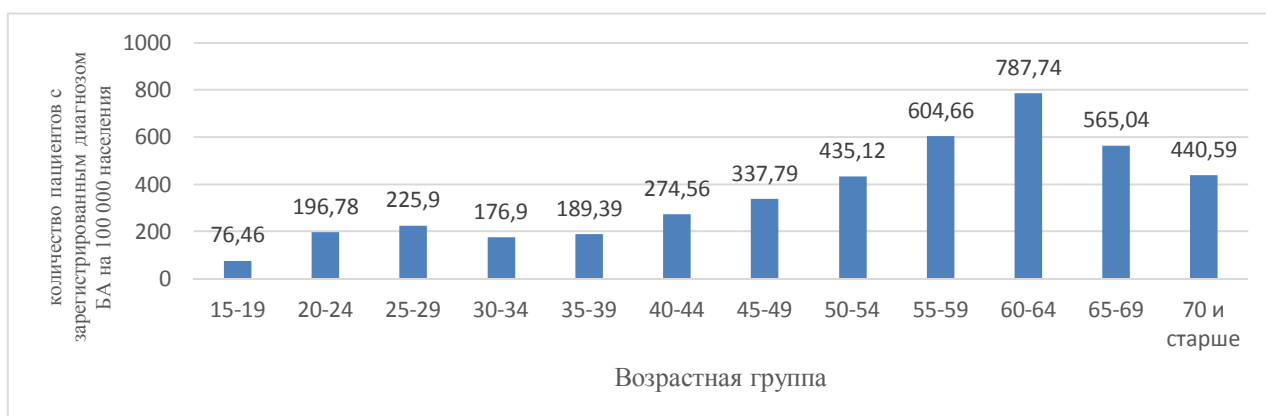


Рис. 1. Распространенность бронхиальной астмы на 100 000 населения в Курской области, 2014 г.

При анализе степени тяжести БА у пациентов старше 70 лет преобладает тяжелая (48 %) и среднетяжелая астма (42 %), легкое течение встречается у 2 %, умеренное у 8 %. С возрастом наблюдается утяжеление степени БА, распространенность тяжелой астмы самая большая именно в возрастной группе старше 70 лет.

В ходе выполнения работы установлена прямая статистически значимая зависимость между продолжительностью анамнеза бронхиальной астмы и степенью тяжести течения (рисунок 2).

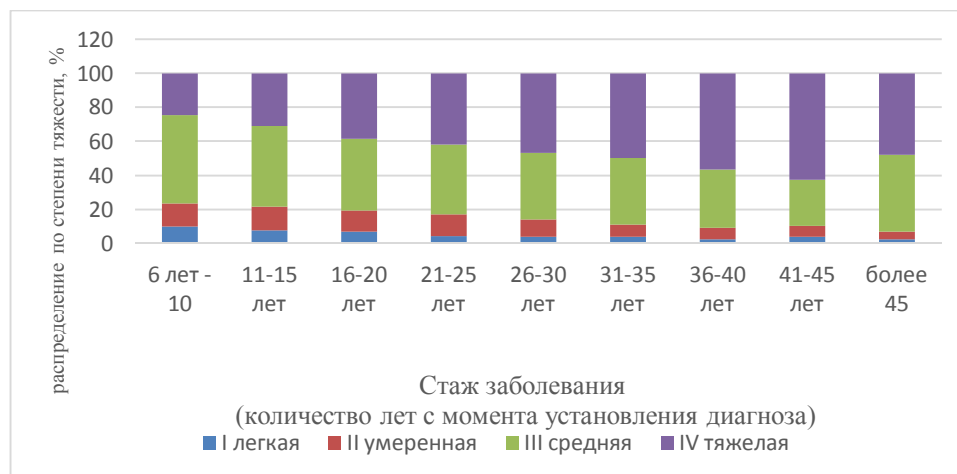


Рис. 2. Зависимость между продолжительностью анамнеза заболевания и степенью тяжести течения бронхиальной астмы

Так, у пациентов с продолжительностью заболевания 26–30 лет, частота случаев тяжелого течения бронхиальной астмы составляла 47 % в сравнении с пациентами с продолжительностью заболевания менее 10 лет, где преобладали преимущественно легкое и умеренное течение заболевания ($p < 0,05$). Данный факт объясняется усугублением процессов ремоделирования бронхиального дерева в зависимости от продолжительности заболевания и прогрессирующим снижением легочной функции (показателя $ОФВ_1$).

В то же время, по данным регистра, среди бронхиальной астмы тяжелого течения в Курской области число контролируемой астмы составляло 25 %, что значительно лучше среднероссийских показателей, а также данных, полученных в клинических исследованиях по оценке уровня контроля тяжелой БА. Так, по результатам исследования НИКА у больных с более тяжелым течением БА контроль над симптомами был существенно более низким, чем при легком течении заболевания: лишь у 10 % больных с тяжелой астмой симптомы заболевания контролировались [2]. Стоит подчеркнуть, что большинство случаев, а именно до 83 % контролируемого течения БА, по данным нашего исследования, достигалось у пациентов при использовании SMART-режима при лечении Симбикортом Турбухалером (фиксированная комбинация формотерола и будесонида). Этот режим рекомендован экспертами GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) в качестве предпочтительного варианта лечения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА на 3–5 ступенях терапии, так как позволяет достичь лучшего контроля заболевания, снижения риска обострений БА, улучшения качества жизни и повышения приверженности к терапии пациентов на фоне использования более низких среднесуточных доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [1].

При оценке уровня контроля в зависимости от стажа заболевания установлено, что БА контролируемого течения достоверно чаще встречается у пациентов со стажем заболевания менее 10 лет (41 %), а при продолжительности заболевания 41–45 лет показатель составляет лишь 18 % ($p < 0,05$).

При оценке степени тяжести с учетом фенотипических особенностей выявлено, что преобладающим фенотипом является сочетание БА+ХОБЛ, при котором в 51 % случаев заболевание протекает в тяжелой форме. Лишь в 3 % случаев для данного фенотипа характерно легкое течение заболевания ($p < 0,05$). Частота установленного сочетанного диагноза БА и ХОБЛ составила 28,9 %. По данным литературы, распространенность этого состояния находится в диапазоне от 15 до 55 % и варьирует в зависимости от пола и возраста [3].

Стоит отметить, что при анализе лечения пациентов с фенотипом БА+ХОБЛ, по данным регистра, выявлено достоверное увеличение частоты использования бронхолитиков короткого действия «по требованию» при тяжелом течении заболевания (на 18 %), что является отражением попытки усиления бронхолитической терапии самостоятельно пациентом при приступах удушья. Чрезмерная зависимость от КДБА в ущерб базисной терапии связывается с повышенным риском смерти вследствие БА в результате неадекватного лечения воспаления. Эпизоды интенсивного использования препаратов для купирования симптомов также являются прогностическим фактором повышенного риска обострений. Рост же назначений ИГКС в данной группе пациентов составляет лишь 12 %, что обусловлено, очевидно, врачебными назначениями. Сохраняется высоким процент назначения ГКС *per os* при тяжелом течении фенотипа БА+ХОБЛ (54,5 %). Это диктует необходимость внедрения небулайзерной терапии с использованием ИГКС как эффективной и безопасной альтернативы, а также добавления М-холинолитиков (тиотропий) и назначения антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ.

При оценке уровня коморбидности при БА по данным регистра Курской области, в качестве сочетанной патологии преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы. Нами установлена линейная зависимость между тяжестью течения бронхиальной астмы, уровнем контроля и частотой сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Так, наибольший процент сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выявлен при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме (55 %). Сочетание бронхиальной астмы и артериальной гипертензии по данным регистра установлено в 28 % случаев и 37 % случаев в группе пациентов старше 60 лет. Бронхиальная астма и ИБС протекают сочетано лишь в 31 % случаев, что, по всей видимости, объясняется гиподиагностикой ИБС при заболеваниях органов дыхания, связанной с общей хронической гипоксией исследуемых пациентов.

Подобная тенденция прослеживается при анализе частоты встречаемости патологии со стороны органов ЖКТ при бронхиальной астме. Самый высокий процент коморбидного фона со стороны ЖКТ при тяжелом неконтролируемом течении бронхиальной астмы (14 %), что, вероятно, объясняется фактом вклада желудочно-пищеводного рефлюкса в общую тяжесть астмы. Уровень сопутствующей патологии со стороны эндокринной системы по данным регистра составил 7 %. Среди эндокринопатий преобладает сахарный диабет 2 типа (67 % случаев).

При изучении содержания эндотелина-1 в плазме крови больных и эндотелий-зависимой вазодилатации, по данным функциональной пробы с реактивной гиперемией, нами выявлено значительное достоверное повышение уровня вазоконстрикторного фактора ЭТ-1 с наиболее высокими показателями в группе больных с тяжелым ($1,72 \pm 0,03$ фмоль/мл) и средне-тяжелым течением БА ($1,57 \pm 0,03$ фмоль/мл), которые характеризовались выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, приводящими к альвеолярной гипоксии, являющейся мощным индуктором ЭТ-1 [4,5]. У больных с легкой БА концентрация ЭТ-1 после лечения достигала контрольных значений ($0,32 \pm 0,02$ фмоль/мл по сравнению с группой контроля $0,40 \pm 0,02$ фмоль/мл), а у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА сохранялась на более высоком уровне по сравнению с контролем ($1,20 \pm 0,02$ фмоль/мл). Концентрация ЭТ-1 у больных с синдромом перекреста БА+ХОБЛ превышала в 5 раз нормальные значения ЭТ-1 ($1,85 \pm 0,03$ фмоль/мл, $p < 0,01$). При наличии обострения ХОБЛ наилучший эффект у этих больных достигался при уменьшении доз ИГКС и дополнительной терапии антибиотиками (В-лактамы, фторхинолоны) и м-холинолитиками (тиотропий), что приводило к достоверному снижению уровня ЭТ-1 ($0,62 \pm 0,03$ фмоль/мл, $p < 0,01$). Таким образом, на фоне базисной терапии ИГКС у лиц с БА снижение уровня ЭТ-1 после 3-х месяцев лечения в полтора и более раза в сравнении с исходными значениями позволяет считать назначенные дозы препаратов и их сочетания адекватными тяжести болезни и оценить проводимую терапию как эффективную. Отсутствие клинической динамики концентрации ЭТ-1 свидетельствует о неэффективности терапии и необходимости ее коррекции. Прогностическое значение приобретает скрининг вазодилатирующей функции плечевой артерии с помощью доступной УЗИ-пробы с гиперемией, не требующей значительных материальных затрат, особенно у больных коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Нормализация вазодилатирующей функции плечевой артерии у пациентов с уменьшением патологической вазоконстрикции или недостаточной вазодилатации с увеличением скорости систолического и диастолического кровотока в плечевой артерии, является достоверным признаком эффективности комбинированной терапии при различных фенотипах БА [7,8].

Таким образом, в ходе выполнения работы установлено, что по данным регистра бронхиальной астмы в Курской области преобладающим фенотипом заболевания является перекрестный фенотип БА+ХОБЛ, что требует поиска оптимальных стратегий лечения с учетом высокого уровня коморбидного фона, преобладающим звеном которого является сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время представляется важным нацеленность на раннюю верификацию ИБС у пациентов с бронхиальной астмой (проведение нагрузочных проб) с целью оптимизации проводимой терапии. По-прежнему актуальной проблемой является назначение адекватной базисной терапии бронхиальной астмы с сокращением доли пациентов, получающих системные ГКС.

Выводы:

1. По результатам анализа регистра БА в Курской области, частота случаев тяжелого течения заболевания составляет 47 %, преимущественно у пациентов с продолжительностью заболевания более 20 лет.
2. При оценке уровня контроля установлено, что контролируемое течение БА достигается у больных со стажем заболевания менее 10 лет у 41 %, особенно при использовании SMART-терапии Симбикортом.
3. Преобладающим фенотипом БА является перекрестный фенотип – сочетание БА+ХОБЛ, при котором в 51 % случаев заболевание протекает в тяжелой форме.
4. Для оценки эффективности терапии и достижения контроля при лечении различных фенотипов БА следует использовать мониторинг эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии при выполнении простого доступного физиологического теста с гиперемией или определять продукцию ЭТ-1 в плазме крови, повышение уровня которого свидетельствует о наличии системного воспаления и отсутствии контроля над БА, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, что требует коррекции проводимой терапии.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. и соавт. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой /С.Н. Авдеев // Практик. пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 2-15.
2. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87-93.
3. Белевский А.С. Синдром перехреста бронхиальной астмы хронической обструктивной болезни легких // Практик. пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 12-19.

4. Бродская Т.А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер, Е.В. Моткина // *Терапевт. арх.* – 2007. – № 3. – С.76-84.
5. Боруа С.А. Роль дисфункции эндотелия в формировании ЛГ у больных БА / С.А. Боруа, Е.Р. Шахнис, М.Г. Омеляненко // *Пульмонология.* – 2008. – № 2. – С. 38-41.
6. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины до выбора терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // *РАЖ.* – 2013. – № 1. – С. 15-21.
7. Прибылов С.А., Жидких Б.Д., Прусакова О.Ю. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста // *Курский науч.-практический вестник. «Человек и его здоровье».* – 2009. – № 4. – С. 80-89.
8. Прусакова О.Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой // *Современные проблемы науки и образования.* – 2011. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/100-4957>.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. – URL: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> (дата обращения: 25.09.16).
10. Global strategy for asthma management and prevention (2015, update) [Electronic resource]. – GINA: Global Initiative for Asthma, 2015. – URL: http://pharmther.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/10/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.