

## СОЧЕТАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Проф. Е. И. ШМЕЛЕВ

COMBINATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE

E. I. SHMELEV

*Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва, Российская Федерация*

**Показано, что сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких косвенно модифицирует клиническую картину заболевания и требует соответствующего изменения лечения и оценки его эффективности.**

*Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение.*

**Combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease is shown to modify the clinical picture of the disease and to require the respective changes in the treatment and its efficacy evaluation.**

*Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, treatment.*

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — два самостоятельных хронических заболевания респираторной системы, наиболее распространенные среди населения. Несмотря на вполне определенные различия между БА и ХОБЛ по механизмам развития, в клинических проявлениях и принципах профилактики и лечения, эти два заболевания имеют некоторые общие черты. Кроме того, возможно и сочетание этих двух болезней у одного человека. Все это создает известные трудности в практической работе даже хорошо информированного врача.

Выяснить, что же это такое — сочетание БА и ХОБЛ, каковы основные причины и механизмы возникновения этого сочетания, каковы диагностические и лечебные подходы к этим больным — основные задачи настоящего сообщения, носящего дискуссионный характер.

Эпидемиология этой микст-патологии практически не изучена. Однако если обратиться к данным о частоте обнаружения тяжелой астмы с резистентностью к стандартным средствам базисной терапии (глюкокортикостероидам), с нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца, то выяснится близость к числу лиц с сочетанием БА и ХОБЛ (от 10 до 25% больных БА).

У больных БА и ХОБЛ много общих факторов риска. Среди внутренних (генетически детерминированных) факторов — это бронхиальная гиперреактивность. Среди внешних факторов — табакокурение, производственная пыль и химикаты, загрязнение воздуха (внутри и вне дома), инфекции. Несомненно, что в дебюте каждого из заболеваний реализация влияния общих факторов риска происходит по различным сценариям

(механизмам патогенеза) в соответствии с генотипом больного. Основные различия в механизмах хронического воспаления при БА и ХОБЛ представлены в табл. 1.

Проще всего предположить, что при сочетании этих болезней происходит механическая суммация патогенетических механизмов с явлениями взаимного отягощения, однако это было бы слишком просто. В настоящее время делаются только первые попытки изучения этой проблемы.

Если рассмотреть стратегию лечения больных БА, то главным является полный контроль заболевания, предполагающий полное отсутствие патогномоничных респираторных симптомов (кашель, приступы одышки и др.), что достигается путем элиминации факторов риска и соответствующей медикаментозной терапией. Однако далеко не у всех больных удается устранить влияние факторов риска, и эти лица находятся под длительным (многолетним) воздействием внешних этиологических факторов. Для больных БА — это одна из важнейших причин тяжелого течения заболевания. В условиях стремления к медикаментозному контролю БА при продолжении действия факторов риска (а в современной экологической обстановке это достаточно частое явление) происходит подавление симптомов, направленных на элиминацию факторов риска из респираторной системы.

Хорошо известно, что кашель, бронхоспазм и гиперсекреция слизи — факторы, защищающие дыхательные пути от проникновения и депозиции в них любых чужеродных частиц. Правда, при БА эта защита приобретает патологически чрезмерный характер. Можно предположить, что невозможность устранения факторов риска при мощной терапии, направленной на подавление

**Основные отличительные черты воспаления при БА и ХОБЛ**

Показатели	БА	ХОБЛ
Клетки воспаления	<i>Эозинофилы</i> Небольшое увеличение макрофагов Увеличение CD4+Th2-лимфоцитов Активация тучных клеток	Нейтрофилы Значительное увеличение макрофагов Нарастание CD8+T-лимфоцитов
Медиаторы воспаления	LTD4 IL- 4, IL- 5 Гистамин	LTB4 IL-8 TNF-α
Последствия воспаления	Повреждение эпителия Уплотнение базальной мембраны Метаплазия слизистой Железистая гиперплазия	Сквамозная метаплазия эпителия Деструкция паренхимы Метаплазия слизистой Железистая гиперплазия
Ответ на лечение	Глюкокортикостероиды подавляют воспаление	Глюкокортикостероиды практически неэффективны

признаков бронхиальной гиперреактивности, создает условия для многолетнего дополнительного воздействия причинных факторов окружающей среды, а это приводит к поддержанию хронического воспаления и изменению характера воспаления, т. е. присоединению второго варианта воспаления. Кроме того, известно, что отдельные факторы риска могут модифицировать характер воспаления, придавая ему другой характер. Например, курение резко снижает чувствительность воспаления к противовоспалительному влиянию глюкокортикостероидов. Осмысливая механизмы присоединения ХОБЛ к БА, нельзя игнорировать факт лавинообразного увеличения числа больших ХОБЛ, что говорит о нарастающей экологической агрессии, от которой надо защищаться, но отнюдь не торможением механизмов элиминации факторов риска из воздухоносных путей.

Итак, при сочетании БА с ХОБЛ происходит сочетание (возможно в различных пропорциях) патогенетических и клинических признаков, которые в большей или меньшей мере изменяют симптоматику болезненного состояния. Другими словами, происходит модификация клинической картины за счет привнесения соответствующих признаков, характерных для каждой из болезней. Схематично это представлено в табл. 2.

Так, при присоединении ХОБЛ к БА происходит постепенное снижение эффективности кортикостероидов, ранее бывших высоко эффективными, происходит прогрессирование болезни, проявляющееся неуклонным медленным нарастанием симптоматики. Постепенно появляются признаки формирующегося легочного сердца и хронической дыхательной недостаточности. При присоединении БА к ХОБЛ возникает волнообразность течения заболевания с появлением ночной симптоматики, увеличением различий в показателях утренней и вечерней пикфлоуметрии. В любом случае при присоединении второго заболевания наблюдается ухудшение состояния больного.

Ориентировочная картина сочетания двух болезней следующая. Обычно она наблюдается у лиц старше 35 лет с длительным анамнезом одной из болезней. Чаще всего ХОБЛ присоединяется к БА, чем наоборот. При присоединении ХОБЛ прослеживается длительное воздействие фактора риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности). Присоединением ХОБЛ к БА следует считать ситуацию, когда в стабильном состоянии БА (контролируемые симптомы, малая вариабельность пиковой скорости выдоха) сохраняется сниженный объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), даже если есть высокий прирост в пробе с бета-2-агонистом. При длительном наблюдении за этими больными отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности, носящее неуклонный характер, снижается эффективность кортикостероидов, ранее бывших высоко эффективными, характерно снижение переносимости физической нагрузки. У этих больных по сути происходит сочетание признаков обоих заболеваний.

При присоединении БА к ХОБЛ появляется волнообразность симптоматики, ранее отсутствовавшая, возникают эпизоды ночных приступов респираторных симптомов.

В 2002 г. было завершено обследование больных с обструктивными заболеваниями легких (О. А. Пешкова), с целью изучения клиники, диагностики и особенностей течения сочетания БА и ХОБЛ. Было установлено, что более чем у 20% амбулаторных больных, наблюдавшихся с диагнозом БА, имелись признаки сочетанной патологии: БА+ХОБЛ. Были сформированы разные группы больных, за которыми велось динамическое наблюдение в течение 2 лет. В первую группу вошли больные бронхиальной астмой с легким течением в сочетании с ХОБЛ 2-й стадии; вторую группу составили больные бронхиальной астмой средней степени тяжести и ХОБЛ 2-й стадии; третью — больные бронхиальной астмой средней тяжести и ХОБЛ 3-й стадии. Больные ХОБЛ

Таблица 2

**Основные симптомы БА и ХОБЛ и их модификация при сочетании этих заболеваний**

Признаки	БА	ХОБЛ	БА+ХОБЛ
Анамнестические данные	Аллергическая конституция, начало в первой половине жизни (чаще всего)	Курение, возраст более 40 лет, медленное нарастание симптоматики	Сочетание в различных соотношениях
Кашель	Приступообразный, ночью или утром	Постоянное или периодическое покашливание, преимущественно днем	При ХОБЛ — появление приступов. При БА — постоянное покашливание наряду с приступами
Выделение мокроты	Скудная стекловидная мокрота	Скудная вязкая мокрота	Несущественное
Одышка	Приступообразная, прекращающаяся спонтанно, или под влиянием лечения	Постоянная, медленно прогрессирующая	При ХОБЛ — возникновение приступов с волнообразным течением. При БА — появление постоянной неуклонно прогрессирующей одышки в сочетании с приступами
Переносимость физической нагрузки	Снижается при обострении и восстанавливается в ремиссии	Снижена и необратимо ухудшается	В любом варианте — прогрессивно и неуклонно снижается
Внелегочные проявления	Риниты, кожные проявления аллергии, пищевая аллергия	Цианоз, похудание, правожелудочковая недостаточность	Сочетание в разных пропорциях

были в стабильном состоянии 2-й и 3-й стадий, поскольку в 1-й стадии диагностировать присоединение ХОБЛ к БА практически невозможно из-за маскирования признаков ХОБЛ доминирующими симптомами БА.

Ретроспективный анализ течения заболевания у этих больных выявил следующие особенности. При сочетании БА легкой степени с ХОБЛ 2-й стадии у 2/3 у больных дебютировала БА, а у 1/3 — ХОБЛ. При этом средняя продолжительность БА, протекающей изолированно, составляла 18 лет. Средняя продолжительность изолированно протекавшей ХОБЛ, к которой впоследствии присоединилась БА, составила 6 лет, т. е. в три раза меньше. В группе больных бронхиальной астмой средней тяжести и ХОБЛ 2-й стадии дебют БА или ХОБЛ происходил примерно у одинакового количества больных. При этом половина из них не могла четко указать на наличие в дебюте того или иного заболевания. Как БА, так и ХОБЛ были диагностированы у этих больных после 35 лет, а присоединение «второй болезни» происходило после достижения ими 50-летнего возраста. Большинство больных этой группы стали получать базисную терапию БА в среднем через 10–15 лет после появления клинической симптоматики этого заболевания. Другими словами, присоединение ХОБЛ к среднетяжелой БА у большинства больных происходило при неадекватной терапии дебюта БА. Аналогичные показатели сроков возникновения БА и ХОБЛ 3-й стадии и их сочетания наблюдались и в третьей группе. Анализ факторов риска у этих больных позволил установить, что сочетание БА и ХОБЛ чаще всего происходят при

суммации нескольких факторов риска. Наиболее часто сочетались курение, «простудные заболевания» и наследственная предрасположенность (у больных БА).

Симптоматика при сочетании БА и ХОБЛ модифицировалась различно в зависимости от тяжести сочетающихся болезней. Так, в первой группе у больных БА при присоединении ХОБЛ 2-й стадии в 4 раза усилился кашель, в 3 раза возросла одышка, которая приобрела постоянный характер, в то же время интенсивность приступов удушья не изменилась. Увеличились выделение мокроты, интенсивность хрипов при сохраняющейся на прежнем уровне потребности в бета-2-агонистах. При присоединении БА к ХОБЛ появились приступы удушья, скуднее стала аускультативная симптоматика, стало меньше отделяться мокроты и повысилась потребность в бронходилататорах.

Выраженность клинических симптомов в группе больных с БА средней степени тяжести и ХОБЛ 2-й стадии была следующей. При присоединении ХОБЛ к БА усилились кашель и одышка, интенсивнее стали приступы удушья, увеличилось количество отделяемой мокроты, возросла интенсивность хрипов, увеличилась потребность в бета-2-агонистах. При присоединении БА к ХОБЛ возникли приступы удушья, снизилась интенсивность хрипов и выделения мокроты, но возросла потребность в бронходилататорах.

У больных со среднетяжелой формой БА при сочетании с ХОБЛ 3-й стадии увеличилась интенсивность всех клинических признаков (кашель, одышка, удушье, выделение мокроты, хрипы,

потребность в бета-2-агонистах). При присоединении к ХОБЛ БА возросла приступообразная одышка, снизилось выделение мокроты, уменьшилась интенсивность хрипов.

Сочетание БА и ХОБЛ функционально характеризовалось снижением  $ОФВ_1$ . При сравнении этого показателя у больных изолированной БА и БА+ХОБЛ отмечены меньшие цифры при микст-патологии. При этом если у больных легкой и среднетяжелой БА, сочетающейся с ХОБЛ 2-й стадии, различия составляли около 10%, то при сочетании с ХОБЛ 3-й стадии — различия достигали 30%, т. е. именно ХОБЛ, присоединяясь к БА, ведет к депрессии  $ОФВ_1$ . При сравнении результатов бронходилатационного теста с бета-2-агонистами установлена закономерность, заключающаяся в снижении индекса прироста в зависимости от стадии ХОБЛ, сочетающейся с БА. При 2-й стадии ХОБЛ, сочетающейся с БА разной степени тяжести, происходило уменьшение среднего индекса прироста на 5–6%, а при сочетании с ХОБЛ 3-й стадии — индекс прироста был меньше на 10% в сравнении с аналогичным показателем у больных изолированной БА.

Таким образом, подводя итоги рассмотренного исследования, можно констатировать нередкое сочетание БА и ХОБЛ. Чаще эта микст-патология наблюдается при сочетании факторов риска, из которых наиболее значимыми являются курение, рецидивирующие респираторные инфекции и неадекватная терапия БА в дебюте заболевания. Сочетаясь, БА и ХОБЛ являются взаимноотягчающими факторами, существенно модифицирующими симптоматику заболевания. По сути, происходит наложение симптомов одного заболевания на симптомы другого. Естественно сосуществование этих болезней требует пересмотра (модификации) и лечебной тактики.

Если обратиться к канонам современного классического лечения БА, то это раннее использование противовоспалительной терапии в виде ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), лучше всего в сочетании с пролонгированными бета-2-агонистами. Отличительной чертой хронического воспаления, характерного для ХОБЛ, является рефрактерность к глюкокортикостероидам. При ХОБЛ глюкокортикостероиды мало эффективны (по крайней мере в стабильной стадии) и их использование ограничено довольно узкими показаниями ( $ОФВ_1$  менее 50% + частые обострения, требующие антибиотикотерапии и назначения системных кортикостероидов). Мало того, стероидная миопатия, как нередкое проявление длительного применения глюкокортикостероидов, практически всегда утяжеляет синдром утомления дыхательной мускулатуры, что усугубляет выраженность дыхательной недостаточности, характерной для ХОБЛ. Поэтому при ХОБЛ, начиная со 2-й стадии, предпочтение отдается комбинированной бронходилатационной терапии, лидирующее место в которой занимает

фиксированная комбинация фенотерола и ипратропиума бромида (беродуал®). Многолетнее применение этой комбинации показало ее высокую эффективность и безопасность. В последние годы появилась возможность сочетания пролонгированного антихолинергического препарата титропиума бромида (спирива) и бета-2-агониста формотерола или сальметерола. При сочетании двух воспалительных процессов, характерных для БА и ХОБЛ, естественно использование ИГКС в сочетании с комбинированной бронходилатационной терапией. При этом следует принимать к сведению прогрессирующий характер ХОБЛ, что проявляется, с одной стороны, нарастанием дыхательной недостаточности, а с другой — снижением эффективности контроля заболевания средствами противовоспалительной терапии и бронходилататорами. Механизм утраты чувствительности к указанным препаратам реализуется постепенно в основном за счет нарастания эмфиземы легких, ремоделирования бронхов, о чем свидетельствует увеличение необратимого компонента бронхиальной обструкции. В этих условиях все большее значение придается методам реабилитационной терапии, направленной на улучшение механики дыхания.

Опыт работы с этим контингентом больных отражает необходимость соблюдения следующих принципов: сочетание антихолинергических препаратов с бета-2-агонистами, применение ИГКС, использование принципов ступенчатой терапии (наращивание интенсивности лечения в зависимости от тяжести болезни); применение реабилитационных программ в зависимости от стадии ХОБЛ и тяжести БА. Сравнительная оценка эффективности терапии с применением комплекса реабилитационных мероприятий, включающих образовательные программы, кинезитерапию, вспомогательную вентиляцию легких с созданием положительного давления в разные фазы дыхания, электростимуляцию диафрагмы, и без реабилитационных программ, проводившаяся в течение 2 лет, позволила установить отчетливые преимущества проведения реабилитационных мероприятий. Наиболее существенно это отражалось на интенсивности кашля, которая при проведении реабилитационных мероприятий снижалась в течение 4–8 мес, независимо от тяжести болезней. У больных же с модифицированной фармакотерапией, но без реабилитационных программ это улучшение наступало к 16–20 мес наблюдения. Аналогичные характеристики изменчивости симптомов относятся и к одышке, выделению мокроты, приступам удушья, потребности в бета-2-агонистах. Реабилитационная терапия существенно не влияла на показатель  $ОФВ_1$ . При наличии тяжелой ХОБЛ без реабилитационных мероприятий происходило существенное увеличение ежегодной потери  $ОФВ_1$ . В то же время при проведении реабилитационного лечения наблюдалось повышение ответа на бета-2-агонисты.

О важном преимуществе проведения реабилитационных мероприятий свидетельствует также сокращение экстренных госпитализаций больных и вызовов машин скорой помощи.

Приведенные в настоящей статье предположения и фактические материалы говорят о необходимости обратить внимание на довольно частое сочетание двух самостоятельных заболеваний. Присоединение второго заболевания является отягощающим

фактором для больного и косвенно свидетельствует о дефектах в лечении больного на предыдущих этапах. Сочетание БА и ХОБЛ модифицирует клинические проявления и требует соответствующего изменения лечения и оценки эффективности терапии. Следует подчеркнуть, что многие вопросы этого сочетания еще далеки от разрешения и требуют пристального внимания как клиницистов, так и представителей фундаментальной науки.

#### Л и т е р а т у р а

1. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А. Г. Чучалина.— М.: Атмосфера, 2003.
2. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких.— М., 2003.
3. Пешкова О. А. Амбулаторное лечение больных с сочетанием ХОБЛ и БА различных степеней тяжести. Дис. ... канд. мед. наук.— М., 2002.
4. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease.— WHO, updated 2003.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease // National Heart, Lung and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary, 2000.
6. Lipworth B. Treatment of acute asthma // Lancet.— 1997.— Vol. 350 (suppl. II).— P. 18–23.
7. The British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma // Thorax.— 2003; 58 (Suppl. 1).

Поступила 15.06.2006