



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 616.248-08

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич

доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям Самаркандского государственного медицинского института. г. Самарканд, Узбекистан

Хатамов Хайрулла Мусурмонович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Арипова Тамара Уктамовна

академик АН РУз, директор Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Узбекистан

Суяров Акрам Амиркулович

доктор медицинских наук, заведующий лабораторией Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Киреев Вадим Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Муталов Бобуржон Бахрамович

младший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР)

For citation: Ziyadullaev Sh.Kh., Khatamov Kh.M., Aripova T.U., Suyarov A.A., Kireev V.V., Mutalov B.B. Prospects of modern research and success in the treatment of bronchial asthma. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 2, issue 1, pp. 20-27

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-2-3>

АННОТАЦИЯ

В данной статье авторы показывают достижения изучений генетическими и патогенетическими методами в лечении болезни бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день. Однако, несмотря на то, что несколько предложений и методов от исследователей при лечении БА, все еще остается актуальной разработка и стандартизация лечения при обострении этого заболевания с системными глюкокортикоидами. Литературные данные свидетельствуют о том, что до настоящего времени недостаточно изучены методы лечения, которые основаны на чувствительность лимфоцитов к глюкокортикоидами (ГКС) при БА. Поэтому следующие исследования могут позволить сформировать новые подходы к лечению бронхиальной астме с глюкокортикоидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, глюкокортикоиды, нейтрофильная ловушка, интерлейкин.

Ziyadullaev Shuhrat Xudayberdievich

tibbiyot fanlari doktori, Samarqand davlat tibbiyot institutining fan va innovatsiyalar bo'yicha prorektori. Samarqand, O'zbekiston

Xayrulla Musurmonovich Xatamov

tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va odam genomikasi institutining katta ilmiy xodimi.

Aripova Tamara O'ktamovna

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti direktori, O'zbekiston

Suyarov Akram Amirqulovich

tibbiyot fanlari doktori, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va odam genomikasi instituti laboratoriya mudiri.

Kireev Vadim Vladimirovich

tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi institutining katta ilmiy xodimi.

Mutalov Boburjon Bahramovich

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi
Immunologiya va inson genomikasi institutining kichik ilmiy xodimi.

BRONXIAL ASTMANI DAVOLASHDA ZAMONAVIY TADQIQOTLAR VA MUVAFFAQIYATGA ERISHISH ISTIQBOLLARI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada mualliflar bugungi kungacha bronxial astma (BA) kasalligini davolashda genetik va patogenetik usullar bilan olib borilgan tadqiqotlar yutuqlarini namoyish etishmoqda. Ammo, BA ni davolashda tadqiqotchilar tomonidan bir nechta taklif va usullar mavjud bo'lishiga qaramay, ushbu kasallikning tizimli glyukokortikoidlar bilan kuchayishini davolashni ishlab chiqish va standartlashtirish hanzugacha dolzarb bo'lib qolmoqda. Adabiyot ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, hozirgi kunga qadar BADA glyukokortikosteroidlarga (GKS) limfotsitlarning sezgirligiga asoslangan davolash usullari yetarlicha o'rganilmagan. Shuning uchun quyidagi tadqiqotlar bronxial astmani glyukokortikosteroidlar bilan davolashda yangi yondashuvlarni shakllantirishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: bronxial astma, glyukokortikosteroidlar, neytrofillar tuzog'i, interleykin.

Ziyadullaev Shukhrat Khudayderbievich

doctor of medical Sciences, Vice-rector for science and innovation
of the Samarkand state medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Khayrulla Musurmonovich Khatamov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
at the Institute of Immunology and Human Genomics of the
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Aripova Tamara Uktamovna

Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Director of the Institute of Immunology and Human Genomics
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan

Suyarov Akram Amirkulovich

Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of the
Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy
of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Kireev Vadim Vladimirovich

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the
Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy
of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Mutalov Boburjon Bahramovich

Junior Researcher at the Institute of Immunology and
Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

PROSPECTS OF MODERN RESEARCH AND SUCCESS IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA (REVIEW)

ANNOTATION

In this article, the authors show the achievements of studies by genetic and pathogenetic methods in the treatment of bronchial asthma (BA) disease to date. However, despite the fact that there are several proposals and methods from researchers in the treatment of AD, the development and standardization of treatment for exacerbation of this disease with systemic glucocorticoids is still relevant. Literary data indicate that until now, the methods of treatment that are based on the sensitivity of lymphocytes to glucocorticosteroids (GCS) in AD have not been sufficiently studied. Therefore, the following studies may allow forming new approaches to the treatment of bronchial asthma with glucocorticosteroids.

Keywords: bronchial asthma, glucocorticosteroids, neutrophil trap, interleukin.

В мире астмой страдают около 300 млн человек, летальность от которой составляет от 0,2 до 18%. Увеличивается распространенность бронхиальной астмой (БА) во всех странах и колеблется от 1 до 18%. Согласно обновленному (GINA-2017) определению, БА является гетерогенным заболеванием дыхательных путей, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени возникновения, частоте и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [2,11].

Значительно ранее о гетерогенности и «многоликости» БА высказывались ученые и клиницисты, что нашло отражение в классификациях астмы и подходах к лечению на основании выделения патогенетических механизмов заболевания. То, что БА имеет наследственную обусловленность, известно уже на протяжении века - с 1916 года, когда Cooke и Vander представили результаты эпидемиологического исследования. В нем участвовало 621 пробанд с атопией, 76 без нее (контрольная группа) и члены их семей. Был выявлен отягощенный по атопии

наследственный анамнез у 48,4% пробандов с атопией и у 14,5% без нее [3]. Спустя 100 лет, в 2016 году, Ulema и соавт. в исследовании, охватившем 25306 близнецов в возрасте 9-12 лет, выявили наследственную обусловленность БА в 82% случаев. Было показано, что у монозиготных близнецов астма диагностируется чаще, чем у дизиготных. По данным ряда авторов, генетическая составляющая наблюдается в 60-80% случаев развития астмы. Многочисленными исследованиями доказано, что генетические факторы многократно усиливают действие средовых у пациентов с БА. Недавно были опубликованы результаты исследований геномных связей, которые охватили более 500 000 генетических вариантов для определения ассоциации с астмой [4]. Первые исследования роли генетики в патогенезе астмы, проведенные среди детей, опирались на биологию или расположение в геноме. Секвенирование обеспечило существенный прорыв в понимании генетики астмы. Проекты Нар Мар, 1000 геномов и самый свежий - 100 000 геномов продемонстрировали, что у человека существует более 60 миллионов вариантов полиморфизма одиночных нуклеотидов и их пар [39]. Ассоциированные с развитием БА гены предложено группировать по выполняемой

ими функции: ответственные за ответ лимфоцитов второго типа (Th-2 ответ): GATA 3, STAT 6, интерлейкина (IL) 4, IL-13, IL-4 RA, TBX21, IL-12B); связанные с воспалением (IL-18, фактора некроза опухоли α (TNF α)); связанные с чувствительностью к факторам внешней среды, первичным иммунным ответом; связанные с ремоделированием дыхательных путей; связанные с бронхоконстрикцией; связанные с дисфункцией эпителиального барьера [14].

Первое исследование распространенных геномных ассоциаций БА было завершено группой ученых во главе с Moffatt в 2007 г. В их исследование были включены 994 пациента с астмой, дебютировавшей в детском возрасте, и 1243 человека без астмы (группа контроля). Итогом этой работы стало доказательство сильной ассоциации 17q21 и развития астмы [40]. Выявлена ассоциация 17q21 с дебютом БА в детском возрасте в различных этнических популяциях, с тяжелым ее течением и тяжелыми обострениями [6,18,19,41]. Следует подчеркнуть, что выделенные причинно-значимые в патогенезе астме гены согласуются с гипотезой о том, что рассматриваемое заболевание развивается как результат изначальной дисфункции эпителиального барьера и нарушений первичного или адаптивного иммунного ответа. Описана связь БА с хромосомами 1q (устойчивое сцепление), слабое сцепление с локусом 2q (рядом с кластером IL-1), 4q, 5q, 6p (рядом с главным комплексом гистосовместимости — МНС), 7, 9, 11q (содержащим Fc γ RIIb), 12q (сильное сцепление), 13q, 16, 17q (сильное сцепление), 19q, 21q. В локусе хромосомы 1q31 идентифицирован ген DENND1B, который экспрессируется натуральными киллерами и дендритными клетками, кодирует белок, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли, и связан с развитием астмы [12]. Расовых различий не обнаружено. Но значение локусов в развитии отдельных проявлений оказалось разным [25].

Известно, что существуют гены, отвечающие только за предрасположенность к астме, и наоборот, есть гены, отвечающие только за тяжесть болезни. Например, в работе F. Miriam и соавторов (2010г.) было обнаружено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE (за исключением IL-13 и региона HLA), и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Следовательно, повышение IgE может быть непостоянным проявлением астмы, а не ее «фундаментом», что согласуется с отсутствием связи между сенсibilизацией и астмой во многих популяциях. И наоборот, ген SERPINE1 не является геном предрасположенности к астме, а отвечает за тяжесть, прогрессирование и ответ на длительный прием ингаляционных кортикостероидов. Для пациентов с аллелью 5G характерны более высокий уровень сывороточного IgE, более выраженные нарушения функции внешнего дыхания и более тяжелое течение заболевания. Продemonстрировано, что большая выраженность гена в аллели ассоциирована с лучшим эффектом ингаляционных кортикостероидов [9,10].

В патогенезе БА имеет значение хроническое воспаление в дыхательных путях с гиперсекрецией слизи, отеком слизистой воздухоносных путей, бронхоспазмом, ведущими к бронхиальной обструкции. В развитии персистирующего воспаления дыхательных путей принимают участие различные клетки крови, а именно активированные эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Данные клетки стимулируют выделение биологически активных веществ, которые способствуют появлению и персистированию воспаления. Хроническое воспаление воздухоносных путей вызывает развитие ремоделирования стенки бронхов с перерождением ее соединительнотканной и мышечной структур, гиперплазией гладкой мускулатуры, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой, увеличением количества и активности слизистых желез, трансформацией бокаловидных клеток. Вследствие воздействия разных раздражителей на воздухоносные пути и легкие повышается проницаемость

эпителиальных клеток, снижается активность мерцательного эпителия, что тем самым приводит к повреждению бронхиального дерева. Повышение проницаемости слизистой дыхательных путей приводит к проникновению различных агентов в подслизистый слой, где поллютанты взаимодействуют с гладкомышечными клетками, фибробластами, тучными клетками, эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами [3].

Мощная окислительная способность различных ингалируемых поллютантов является одним из механизмов, приводящих к развитию БА [4,5]. В физиологических условиях жизнедеятельности организма скорость образования активных форм кислорода (АФК) сбалансирована активностью антиоксидантной системы (АОС). Это равновесие подвижно, имеется некоторое смещение этого равновесия в направлении антиоксидантной защиты, но при воздействии различных факторов отмечается закономерное усиление образования АФК, когда баланс равновесия сдвигается влево с усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В связи с достаточностью буферной емкости АОС отклонение равновесия влево устанавливается постепенно по мере истощения резервов АОС [10]. Данное отклонение равновесия в системе биологического окисления в сторону перекисного окисления с синхронным истощением антиоксидантной защиты организма получило название окислительного или окислительного стресса [7,8]. АФК обладают высокой активностью и вступают в окислительную реакцию с липидами, белками, углеводородами, что приводит к повреждению тканей организма. АФК являются супероксид-анионный радикал, гидроксильный радикал, пероксильный радикал, алкоксильный радикал, а к производным АФК относятся пероксид водорода, липопероксиды. Пероксид водорода, являющийся источником гидроксильных радикалов, образуется из супероксиданион радикала, выделяемого клетками воспаления в легких. В данном процессе участвует супероксиддисмутаза (СОД) [9,5]. Полное восстановление кислорода до воды требует большого расхода энергии, в связи с чем у больных БА восстановление АФК происходит не полностью и приводит к образованию пероксида водорода и липоперексидов [9,13]. При контакте различных поллютантов с фагоцитами АФК образуются в значительном количестве, кроме этого, сами фагоцитирующие клетки имеют существенные системы производства АФК. Клетки-фагоциты осуществляют бактерицидную способность путем действия АФК внутри фаголизосом. При выбросе АФК из клетки в окружающее ее пространство совершается цитотоксический эффект фагоцитирующих клеток [9]. В дыхательных путях и легких имеются следующие ферменты-антиоксиданты: СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутамилцистеинсинтаза, глутаредоксины, тиоредоксины, пероксирадикалы и др. [9,12,15,31]. В последнее время установлено, что АФК модифицируют не только липидные компоненты клеточных мембран, но и их белковый слой [16,17]. Кроме этого, АФК, обладая высокой токсичностью, могут сами по себе участвовать в развитии и поддержании воспаления при БА [18]. Избыточное образование АФК с развитием окислительного стресса способствует появлению и прогрессированию бронхоспазма и хронизации воспалительных изменений в органах дыхания [7,11,22]. Наиболее ранним и стабильным признаком поражения тканей организма при воздействии АФК является окислительная модификация белков (ОМБ) [23,43]. Выявлено, что при чрезмерном разрушении лейкоцитов с повышением содержания во внеклеточном пространстве миелопероксидазы благоприятствует развитию бронхоспазма [27]. При воздействии АФК нарушается изначальное строение белков и образуются крупные белковые агрегаты или фрагментированные белковые молекулы. Агрегация белков происходит под воздействием гидроксильного радикала, а фрагментация белков с генерацией низкомолекулярных фрагментов осуществляется при взаимодействии пероксидного радикала с супероксидным анионом. Фрагментации белков содействуют также радикалы

липидов. При этом, вследствие воздействия АФК, нарушается нативная конформация домена белков с увеличением количества гидрофобных молекул на поверхности глобул с образованием крупных белковых фрагментов [23,27]. При окислительном стрессе продукты ОМБ образуются быстрее, и они менее изменчивы, чем малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, шиффовые основания, являющиеся продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [23]. Возникновение и прогрессирование БА провоцирует активация процессов ПОЛ и ОМБ [27,35]. Неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей при БА развивается и поддерживается за счет нейтрофильного воспаления воздушноносных путей с активацией оксидативного стресса и персистирующего воспаления [44]. ОМБ способствует возникновению антигенных свойств у гранулоцитов, а перекисидация липидов приводит к увеличению образования хемотаксических факторов защиты - тромбоксана и лейкотриенов, которые усиливают миграцию фагоцитов [9]. Возможное самоусиление активности фагоцитирующих клеток в очаге воспаления содействует продолжению воспалительного процесса и созданию «порочного круга» воспаления. Биологически активные вещества, тромбоксан и лейкотриены приводят к отеку слизистой оболочки бронхов, нарушению микроциркуляции и равновесия в β -адренергической системе, что вызывает развитие гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов [9,34,36]. Выявлено, что в развитии бронхоспастического синдрома и медиаторного воспаления при БА принимают активное участие аденозин и его продукты гидролиза - пуриновые нуклеотиды (аденозинмонофосфата, аденозиндифосфата (АМФ, АДФ)). Однако выявленные данные по воздействию пуринергической системы на аденилциклазную систему цАМФ с активацией альфа-адренорецепторов, холинергических рецепторов недостаточны для обособления данного патогенетического варианта БА [32]. Пуриновые нуклеотиды нарушают чувствительность адрено- и холинорецепторов при регулировании роли аденилциклазы и изменении уровня внутриклеточного цАМФ. Установлено, что аденозинтрифосфат с пуриновыми нуклеотидами, активируя холинорецепторы, приводят к увеличению образования слизи у пациентов с БА. Ввиду того что АМФ, АДФ преобразовывают холинорецепторы, нет необходимости подразделения адренергического дисбаланса, холинергического типа клинко-патогенетических вариантов БА [31,32]. Нарушение равновесия пуринергической системы у больных с БА с образованием антител к пуринергическим компонентам не позволяет выделять и аутоиммунный клинко-патогенетический тип заболевания. Установлено, что для уменьшения воздействия пуринергической системы и ее медиаторов на циклазную и адренергическую структуры необходимо провести метаболическую коррекцию нарушения обмена пуринов у больных с БА [37]. Так, Курбанов А.К., Амонова Д.Э. (2012) установили наличие метаболического механизма развития эндогенной БА, чему свидетельствовало наличие тесной взаимосвязи между содержанием мочевой кислоты и бронхиальной проходимостью на разных уровнях. Авторы предлагают гипопуриновую диету для лечения больных с БА [33]. Выявлено, что в дыхательных путях внеклеточные нуклеотиды входят в основные компоненты мукоцилиарного очищения [6]. Внеклеточные нуклеотиды принимают участие в захвате и удалении микроорганизмов из дыхательных путей и легких. Через стимулирование P2Y2 рецепторов бокаловидных клеток и усиление гидратации муцина путем активации A2B и P2Y2 рецепторов клеток мерцательного эпителия нуклеотиды/нуклеозиды в органах дыхания участвуют в секреции муцина [6,32]. При содействии внеклеточной эктонуклеотиддифосфорилазы или CD39 АТФ превращается в АМФ во внеклеточной среде, а АМФ преобразуется в аденозин с помощью экто-5'- нуклеотидазы или CD73 [8]. В последнее время активно изучается функция внеклеточного аденозина в патогенезе и прогрессировании заболеваний органов дыхания. Аденозин активирует высвобождение провоспалительных цитокинов, что способствует персистированию воспалительного

процесса в легких. В связи с воздействием аденозина на различные структуры низкие концентрации аденозина вызывают больший дилатационный эффект, чем при действии гистамина [38]. При БА наблюдается нарушение равновесия между образованием и распадом аденозина, приводящее к разрушению лимфоцитарных мембран, накоплению таких токсичных продуктов, как аммиак, перекись водорода, супероксидный анион, мочевая кислота. Защитная роль нейтрофильных гранулоцитов обусловлена дегрануляцией и синтезом АФК, опосредующих тяжесть аллергических форм заболевания [2]. К вероятным биохимическим маркерам развития патологии органов дыхания относят также хемокин легких (хемокиновый лиганд CCL20), белки сурфактанта А и D, дефензины, белок клеток Клара, интерлейкин-19 и другие [39].

В результате проведенных научных исследований по изучению патогенеза БА в настоящее время выделяют 6 фенотипов БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, аспириновая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением. Однако сохраняется необходимость определения новых фенотипов тяжелой БА с использованием различных маркеров [40,29]. Установлено, что наиболее вероятными механизмами развития тяжелого течения заболевания являются нарушение равновесия цитокинов, наступление резистентности к глюкокортикостероидам (ГКС), ангиогенез и ремоделирование бронхиальной стенки, детерминация иммунного ответа в направлении Th2-звена. В бронхоальвеолярных смывах у пациентов с тяжелой БА, получавших системные ГКС, выявлено преобладание нейтрофильных гранулоцитов. У больных, не получавших системные ГКС, установлена эозинофилия [26].

Нейтрофилы, прикрепившиеся к базальной мембране или волокнам соединительной ткани слизистого слоя бронхов, после поглощения различных поллютантов выбрасывают содержимое нейтрофильных гранул через еще не закрытую фагоцитарную вакуоль во внешнюю среду, тем самым осуществляя незавершенный фагоцитоз. Данный феномен, названный регургитацией нейтрофилов, при сильном ее проявлении может способствовать повреждению тканей. Стимулированные нейтрофилы приводят к резкой (50-кратной) интенсификации потребления кислорода, агрегации иммуноглобулина G, что вызывает дальнейшее образование перекисей. Кроме того, агрегаты иммуноглобулинов могут приобрести свойства аутоантигенов. При затяжных приступах БА активированные при оксидативном стрессе нейтрофильные гранулоциты способствуют самоподдержанию повреждения тканей. Активация липоксигеназой производных арахидоновой кислоты, наиболее активным из которых является лейкотриен B₄, также представляет определенный интерес [42]. В связи с тем, что около 55% случаев БА катализируется активацией эозинофильного воспаления, а другая связана с нейтрофильным воспалением, является актуальным изучение дополнительных воспалительных профилей заболевания [43]. Эозинофильное воспаление при БА характеризуется аллергией, поздним дебютом БА, недостаточной эффективностью ингаляционных ГКС. Эозинофильное воспаление при БА проявляется Th2 эндотипом заболевания с преобладанием Th2 лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) или высокой активностью врожденных лимфоидных клеток второго типа – ILC2 клеток, которые принимают участие в патогенезе как неаллергического, так и аллергического вариантов БА. Th2, ILC2 клетки повышают уровни интерлейкина 5 (IL5), играющего важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в органах дыхания у больных с T2-эндотипом БА тяжелого течения. При этом активируется созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, происходит накопление эозинофилов в крови, эозинофильная инфильтрация легочной ткани и миграция эозинофилов в воспалительный очаг [12].

Недавними исследованиями выявлено, что нейтрофильные гранулоциты уничтожают патогенные агенты с помощью образования внеклеточных нитеобразных структур,

названных внеклеточными нейтрофильными ловушками (neutrophil extracellular traps - NETs) [1]. NETs состоят из деконденсированного ядерного хроматина, который выводится во внеклеточную среду. Особенностью NETs является то, что их ядерная мембрана предельно фрагментирована и большинство гранул находится в растворенном состоянии. Это позволяет достичь прямого контакта всех компонентов (ядерные, гранулированные и цитоплазматические) с патогеном. Попадающие в данную «ловушку» бактерии и вирусы погибают посредством реализации так называемой кислород-зависимой клеточной гибели [4,42]. Несмотря на защитную функцию NETs, у данного феномена имеются и некоторые негативные последствия. Так, NETs, разрушая эпителий воздухоносных путей, могут содействовать утяжелению течения БА, усугублению состояния больных при развитии нейтрофильного воспаления и нарушении способности альвеолярных макрофагов уничтожать и удалять «нейтрофильные внеклеточные ловушки» [4].

Тяжесть течения БА можно определить по объему терапии, позволяющей хорошо контролировать симптомы заболевания. Принципы ступенчатой терапии БА, рекомендованной GINA-2019.

Основные цели лечения: полное устранение или значительное уменьшение клинических симптомов БА, оценка и устранение факторов риска неблагоприятных исходов БА.

Терапия БА является комплексной и включает: медикаментозное лечение - купирование приступов удушья; купирование обострений БА; профилактика обострений астмы; поддерживающая (базисная) терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергической БА.

Немедикаментозное лечение: элиминационный (гипоаллергенный) режим; диетотерапия; спелеотерапия; дозированные физические нагрузки; акупунктура; климатотерапия.

Лекарственные средства поддерживающей терапии уменьшают воспаление дыхательных путей, обеспечивают контроль над клиническими симптомами БА, предупреждают риски обострений и снижение функции внешнего дыхания (ФВД). Они предназначены для ежедневного длительного приема. К ним относятся: ингаляционные ГКС; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; β_2 -агонисты длительного действия и комбинированные формы: ИГКС+ β_2 -агонисты короткого действия; ИГКС+ β_2 -агонисты длительного действия; антихолинергические ЛС длительного действия и фиксированные комбинации: антихолинергические ЛС+ β_2 -агонисты короткого действия; ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия; теofilлины пролонгированного действия; системные ГКС; биологические ЛС (анти-IgE, антиинтерлейкин-5, 13).

Основной целью лечения пациентов является установление контроля над астмой, что достигается индивидуально подобранной противовоспалительной терапией в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания (применение по показаниям кромогликата натрия, недокромила натрия, ингаляционных и системных ГКС в сочетании с ингаляционными β_2 -агонистами не более 3-4 раза в сутки). Для борьбы с симптомами БА и предупреждения ее обострений необходим комплексный подход включающий: обучение больного: мероприятия, направленные на уменьшение экспозиции известных аллергенов в окружающей больного среде, профилактическое лечение лекарствами, ликвидирующими или уменьшающими воспалительный процесс: мониторингирование (пикфлоуметрия) функции дыхания, выявляющее ухудшение состояния пациента, наличие медикаментов, быстро купирующих обострение. Успех лечения зависит от правильного поведения больного, выполнения им лечебных рекомендаций, от осведомленности врача об особенностях заболевания и о лекарствах, которые помогают данному пациенту, от своевременности и адекватности терапии и способов оказания неотложной помощи [47].

Цель лечения обострения БА состоит в быстром и максимальном уменьшении обструкции бронхов и нормализации показателей функции внешнего дыхания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, лечение должно начинаться при проявлении симптомов ухудшения состояния и снижении показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) уже на амбулаторном этапе, но пациенты, находящиеся под особым наблюдением должны быть госпитализированы сразу в специализированный стационар или (по показаниям) в отделение интенсивной терапии. В случае легкого и среднетяжелого обострения β_2 -агонисты короткого действия (2 дозы из дозирующего ингалятора при необходимости каждые 20 минут в течение 1ч). Препаратами выбора считаются β_2 -агонисты в дозирующих ингаляторах (сальбутамол, фенотерол и др.), расслабляющие гладкую мускулатуру бронхов, усиливающие мукоцилиарный клиренс, снижающие сосудистую проницаемость. Они быстро купируют легкие и среднетяжелые приступы БА и являются одним из самых эффективных лекарств неотложной терапии в такой ситуации [30].

Бронхорасширяющие ингаляционные препараты антихолинергического действия (ипратропия бромид и др.) оказывают меньший и более поздний эффект (максимальное действие развивается через 30-60 минут после их применения), однако они усиливают действие β_2 -агонистов при их совместном назначении, поэтому в более тяжелых случаях целесообразна комбинация этих препаратов. Теофилины короткого действия, особенно препараты для внутривенного введения, остаются в арсенале средств неотложной терапии БА. Их бронхорасширяющий эффект уступает таковому β_2 -агонистов, но они улучшают работу дыхательной мускулатуры и продлевают или поддерживают эффект, достигнутый с помощью β_2 -агонистов [28].

ГКС оказывают противовоспалительное действие, приводя к улучшению функции легких, снижению гиперчувствительности бронхов, контролю за симптомами БА. В легких случаях удастся ограничиться их ингаляционным введением (беклометазона дипропионат, будесонид и др.), что позволяет не только купировать обострение, но и в дальнейшем эффективно контролировать БА. У больных с выраженным обострением предпочтительнее ГКС системного действия. При своевременном приеме эти препараты предотвращают пролонгирование обострения и во многих нетяжелых случаях позволяют избежать госпитализации. Рекомендованная начальная доза 30 мг преднизолона внутрь или аналогичных препаратов в эквивалентной дозе в течение 5-10 дней (в зависимости от тяжести обострения) - до достижения клинического эффекта и возвращения ПСВ к лучшим индивидуальным показателям, после чего пациента постепенно переводят на поддерживающую терапию ингаляционными ГКС. При тяжелом обострении рекомендуется использовать спейсер или лучше специальный распылитель (небулайзер). Если состояние пациента не улучшается или эффект не подтвержден нормализацией функциональных показателей (ПСВ > 80% от лучших индивидуальных показателей), назначают системные ГКС (преднизолон в дозе 0,5-1 мг на 1 кг массы тела больного или другой ГКС препарат в эквивалентной дозе). Если достигнут хороший терапевтический эффект, дальнейшее лечение можно продолжить дома по плану, составленному врачом совместно с пациентом целью лечения являются установление контроля за БА и предупреждение возможных обострений [10,50].

Показаниями для госпитализации являются: предполагаемое или диагностированное тяжелое обострение астмы (ПСВ < 60% от лучших индивидуальных показателей), которое потенциально опасно для жизни больного, неэффективность проводимого в течение 3 часов лечения β_2 -агонистами или в течение 2-6 часов ГКС, ухудшение состояния пациента, несмотря на адекватную терапию. Если госпитализированный больной не получал амбулаторное лечение или оно было недостаточным, назначают β_2 -агонисты через небулайзер в начале по 1 дозе каждые 20 минут в течение

1 час и оксигенотерапию до насыщения артериальной крови более 90%. При обострении БА принимаемые ИГКС не достигают пораженного участка из-за спазма бронхов. В таких случаях немедленно начинается внутривенно или пер ос используются системные ГКС (30-60 мг или другой ГКС препарат в эквивалентной дозе). В случае отсутствия полного ответа на проводимое лечение добавляют холинолитики (ипратропия бромид через небулайзер), продолжают ГКС-терапию (при необходимости – путем внутривенного введения). Если в течение 1 часа нет ответа на проводимое лечение или наступает ухудшение, состояние больного расценивается как угрожающее (ПСВ < 30% рО₂ < 60 мм рт.ст.) и его переводят в отделение интенсивной терапии, где под контролем постоянного мониторинга функции дыхания, сатурации кислорода и газового состава крови проводится необходимая терапия), и по показаниям искусственная вентиляция легких. После выписки проводят индивидуально подобранную противоастматическую терапию, при этом больной нуждается в регулярном наблюдении пульмонолога и аллерголога с интервалом 1-6 месяцев [50].

Хатамов Х.М. и соавт. (2019) упомянул то что, до настоящего времени не существует общепринятого руководства о том, сколько ГКС следует давать в зависимости от стадии заболевания. Многие авторы предложили разные варианты, основанные на своём опыте [29].

Например: в первом варианте авторы предложили использовать гидрокортизон. У пациентов с астмой, гидрокортизон вводят внутримышечно и внутривенно в дозе 5-20 мг/кг каждые 3-4 часа, гидрокортизон 7 мг/кг каждые 8 часов. В этом случае средняя суточная доза составляет 20-24 мг/кг [28].

Во втором варианте преднизолон назначают в высоких дозах. Начальная доза составляет 250-350 мг внутривенно, затем 900-1000 мг каждые 2 часа или 6 часов без перерыва, если эффекта все еще не наблюдается - 250 мг каждые 3-4 часа. Среднесуточная доза составляет 2000-3500 мг [28].

В третьем варианте авторы рекомендуют удвоить количество ГКС, вводимых внутривенно и перорально, если не наблюдается эффекта от первого введенного ГКС. Например: преднизолон 60-90 мг внутривенно, 120-180 мг преднизолона внутривенно каждые 1,5-2 часа, если не наблюдается никакого эффекта, и 20-30 мг преднизолона перорально или гидрокортизон 250 мг/день. Суточная доза может составлять в среднем 600-2000 мг [28].

В четвертом варианте: ГКС назначается в зависимости от состояния астмы. Когда количество лекарственного средства, вводимого внутривенно в первый раз, неэффективно, добавляется еще один ГКС вместе с увеличением количества лекарственного средства при повторном введении, а также назначается для перорального введения. На стадии I астмы, гидрокортизон 1 мг/кг/ час (1500 мг в день) или преднизолон 60 мг внутривенно каждые 4 часа (10 мг/кг в день), таблетка преднизолона 5 мг 4 раза в день. На стадии II астмы однократная доза ГКС увеличивается в 2-3 раза, а преднизолон 90 мг вводится внутривенно каждые 1-1,5 часа или непрерывно каждые 1,5 часа.

Если вышеуказанное лечение неэффективно, оно увеличивается до 150 мг в течение следующих 2-3 часов, кроме того, гидрокортизон вводят в дозе 125 мг каждые 4-6 часов [28].

В пятом варианте: авторы предлагают снижать количество ГКС на 25-50% каждый день после выздоровления пациента от астмы, а в другом варианте уменьшить количество ГКС на 25% каждые 48 часов.

Другая группа ученых рекомендовала полностью прекратить прием преднизолона, начиная с 40 мг/день в день, тогда как другие ученые рекомендовали принимать преднизолон в дозе 120-180 мг/день, принимая это количество 3-4 раза в день в течение 48 часов, а затем дней рекомендуется уменьшить с 60-80 мг до 70% от скорости выдоха или продолжать до тех пор, пока состояние пациента не улучшится клинически, а преднизолона - до 40-60 мг через 3-10 дней [30].

Выше указанные методы лечения отличаются своими дозировками ГКС. Но до сих пор не разработано единого стандартного лечения системными ГКС при обострении БА.

По Хатамову Х.М. и соавторов (2019) в периферической крови больных БА определялась чувствительность лимфоцитов к 7 ГКС, которые используются в медицинской практике. Абсолютная чувствительность наблюдалась к бетаметазону, небуфлузону, дексаметазону и триамцинолону, а низкая чувствительность наблюдалась к метилпреднизолону, гидрокортизону, небуфлузону и преднизолону. При использовании метода ГКС были использованы в 1,8 раза меньше на стадии III и в 1,78 раза меньше на стадии IV, чем при стандартном лечении. В результате за меньшее время использовались меньшие дозы ГКС, ускорялось выздоровление пациентов, пребывание пациента в стационаре сокращалось, а общая стоимость лечения снизилась в несколько раз [28].

При лечении БА важно учитывать отношение пациента к лечению. В этой связи целесообразно обучение пациента независимо от стажа заболевания («астма-школа», беседы, письменные рекомендации, план действий при различных обстоятельствах, контроль состояния с помощью структурированных вопросников и т.д.). Врач обязан представить пациенту всю необходимую информацию, касающуюся заболевания, методов его профилактики и лечения.

Пациента следует обучить особенностям использования различных систем доставки ЛС в лёгкие, способам самоконтроля – пикфлоуметрии, ознакомить с мероприятиями по ограничению контакта с причинно-значимыми аллергенами и неблагоприятными факторами окружающей среды [29,32].

Несмотря на то, что несколько предложений и методов от исследователей для лечения БА, наш обзор показывает, что все еще остается актуально разработка и стандартизация при обострении лечения БА с системными ГКС. Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что до настоящего времени недостаточно изучены методы лечения, которые основаны на определении чувствительности лимфоцитов к ГКС при БА. Последующие исследования помогут позволить сформировать новые подходы к лечению бронхиальной астмы.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания // Теоретична медицина. 2018. №8. С. 783-796.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации: СПб, 2000. 103 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и биологических системах // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т.6. №12. С.13-19.
4. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. 2009. Т.49. С. 341-388.
5. В. М. Делягин. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Мед. совет. - 2012. - № 5. - С. 33-39.
6. Волков В.Т. Спорные вопросы изучения бронхиальной астмы. Поиски альтернативного решения проблемы // Сибирский медицинский журнал. 2003. Т.38. №3. С.8-12.

7. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Издательство Медицинская пресса, 2006. 400 с.
8. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С. 24-32.
9. Курбанов А.К., Амонова Д.Э. Значение пуринового обмена при бронхиальной астме // Пульмонология. 2004. №4. С.44-52.
10. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. №36(3). С. 5-13.
11. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него // Биохимия. 2001. Т.66. №5. С. 592-609.
12. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Аверьянов А.В. Оксидативный стресс в патогенезе бронхиальной астмы: метод коррекции с помощью ингаляции фосфолипидных наночастиц // Клиническая медицина. 2014. №10. С.45-51.
13. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Турмухамбетова А.А., Ключев Д.А., Демидчик Л.А. Пурины в плазме крови больных с хронической обструктивной болезнью легких различной формы и степени тяжести // Международный журнал экспериментального образования. 2013. №10(2). С.263-266.
14. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования // Фундаментальные исследования. 2010. №1. С.74-78.
15. Никитин А.В., Золотарева М.А. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. XX. №2. С. 165-169.
16. Новоселов В.И. Роль пероксиредоксина при окислительном стрессе в органах дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.83-87.
17. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Афанасьева Е.Ю., Колосов В.П. Воспалительный паттерн слизистой оболочки бронхов у больных с бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. №4. С.542-546.
18. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Бородин Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А. Перельман Ю.М. Особенности бронхиального воспаления у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры // Бюллетень сибирской медицины. 2017. №16(2). С. 159-169.
19. Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитии бронхиальной астмы // Биомедицинский журнал. 2015. Т. 61. №4. С. 427-439.
20. Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Состояние системы «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой // Новая наука: Современное состояние и пути развития. 2016. №9. С. 28-30.
21. Проворотов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И., Перфильева М.В. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т.93. №8. С. 19-22.
22. Смирнова Л.Е., Кирилина В.М., Федин А.Н., Кривченко А.И. Влияние низких концентраций аденозина и гистамина на сокращения мышц трахеи и бронхов // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2015. №4. С. 12-17.
23. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.5-10.
24. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты // Пульмонология. 2015. Т.25. №6. С. 736-742.
25. Толочко З.С., Спиридонов В.К. Окислительная модификация белков в крови крыс при повреждении капсаицин-чувствительных нервов и изменении уровня оксида азота // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. Т.96. №1. С.77-84.
27. Шаймуратов Р.И. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса / Р. И. Шаймуратов, А. А. Визель // Вестн. современ. клин. медицины. - 2012. - Т. 5, № 1. - С. 56-62.
28. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У. Эффективность церулоплазмينا у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2012. №12. С. 45-48.
29. Хатамов Х.М. Бронхиал астмада лимфоцит иммунофенотипларининг холати ва ретростернал гормонотерапиянинг самарадорлиги // Дис... канд. мед. наук.-Т. 2010.-131с.
30. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Определение чувствительности к глюкокортикостероидным гормонам при бронхиальной астме. Аллергология и иммунология. -2019. №1. -С.25-26.
31. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Бронхиал астма касаллиги ва уни даволашнинг замонавий истикболлари // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2019. -№ 4., -С.18-26.
32. Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Проворотов В.М., Филатова Ю.И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса // Лечащий врач. 2017. №2. С. 12-21.
33. Чучалин А.Г. (2011). Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. Казанский медицинский журнал, 92(5), Р 676-684.
34. Aherne C.M, Kewley E.M, Eltzschig H.K. The resurgence of A2B adenosine receptor signaling. Biochim Biophys Acta. 2011. - Vol.1808. -№.5.-P.1329-1339.
35. Babusikova E., Jurecekova J., Evinova A., Jesenak M., Dobrota D. Oxidative Damage and Bronchial Asthma. Respiratory Diseases. 2012. no.1. P.151-176.
36. C. A. Akdis, I. Agache– Zurich, Global Atlas of Asthma/European Academy of Allergy and Clinical Immunology editors, 2013. - 179 p.
37. Ciepiela O., Ostafin M., Demkow U. Neutrophils in asthma- review. Respir. Physiol. Neurobiol. 2015. vol. 209. P.13-16.
38. D'Amato G., Pawankar R., Vitale C., Lanza M., Molino A., Stanziola A., Sanduzzi A., Vatrella A., D'Amato M. Climate change and air pollution: effects on respiratory allergy. Allergy, Asthma and Immunology Research. 2016. no. 8(5). P. 391-395.
39. Davies M.J. The oxidative environment and protein damage. Biochim Biophys Acta. 2005. vol. 1703. no 2. P.93-109.
40. Dutt H.K., Gaur S., Kumar A., Gosmani S. Oxidative stress in bronchial asthma: A clinical study. Journal of Applied pharmaceutical Science. 2011. no. 01(09). P. 145-149.
41. Frew A.J. Asthma biomarkers and drug trials. J. Allergy Clin. Immunol. 2002. no. 3. P.109-210.
42. GINA Report 2017, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Mode of access: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
43. Gruenberg D, Busse W.W. Biological therapies for asthma // Curr. Opin Pulm. Med. - 2010. - Vol. 16. - P. 19 - 24.

44. JoyceBrady M., Cruikshank W.W., Doctrow S.R. Antioxidant Strategies in the Treatment of Bronchial Asthma. *Bronchial Asthma Emerging Therapeutic Strategies*. 2012. P.213. 230.
45. Kreda S.M., Seminario-Vidal L., Heusden C.A., O'Neal W., Jones L., Boucher R.C., Lazarowski E.R. Receptor-promoted exocytosis of airway epithelial mucin granules containing a spectrum of adenine nucleotides. *J. Physiol.* 2010. N. 588. P. 2255-2267.
46. Koloskova O.C., Bilous N.M., Mikaluk L.V. Indices of exhaled breath condensate in children with bronchial asthma under the deletion polymorphism of genes GSTT1 and GSTM1. *European Journal of Medicine*. 2014. vol. 5. N. 3. P. 149-154.
47. Kudo M., Ogawa E., Kinose D., Haruna A., Takahashi N., Tanabe N., Marumo S., Hoshino Y., Hirai T., Sakai H., Muro S., Mishima M. Oxidative stress induced Interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *RespiratoryResearch*. 2012. N. 13 (1). P.19.
48. M. E. March, P. M. Sleiman, H. Hakonarson/ Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma // *Int. J. Gen. Med.* - 2013 Apr. - Vol. 6. - P. 253-265.
49. M. Portelli, I. Sayers. *Genome-Wide Association Studies in Asthma* [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0024639.html>. 2017.
50. Nenartovich I.A. Bronchial asthma epigenetics: literature review. *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus Vestnik VGMU*. 2017;16(2):7-14.
51. N.G. Papadopoulos, International consensus on (ICON) paediatric asthma // *Allergy*. - 2012 Aug. - Vol. 67, N 8. - P. 976-997.
52. P. M. Sleiman // Variants of DENND1B associated with asthma in children// *N. Engl. J. Med.* - 2010 Jan. - Vol. 362, N 1. - P. 36-44.
53. X. Yu, Genetic variants of 17q21 are associated with childhoodonset asthma and related phenotypes in a northeastern Han Chinese population: a case-control study // *Tissue Antigens*. - 2014. - Vol. 83, N 5. - P. 330-336.
54. Zhu L.Y., Ni Z.H., Luo X.M., Wang X.B. Advance of antioxidants in asthma treatment. *World J Respirol*. 2017. N. 7(1). P. 17-28.