

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ПОВЕРХНОСТНОГО ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

Насирова А.А.¹, Садикова Ш.Н.², Курбанова З.П.³

Email: Nasirova691@scientifictext.ru

¹Насирова Азиза Акбаровна – соискатель;

²Садикова Шахноза Норкуловна – соискатель;

³Курбанова Зухра Палвановна – ассистент,

кафедра внутренних болезней № 3,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: на сегодняшний день бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются глобальной медицинской проблемой. Имея представления об особенностях течения сочетания БА и ХОБЛ, используя конкретные диагностические критерии, опираясь на рекомендации по ведению данной категории больных, можно достичь контроля над заболеванием, повысить качество жизни, снизить летальность. Для этого нужно определить особенности диагностики ХОБЛ, БА и их сочетания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром перекреста бронхиальной астмы, бронходилатация.

CURRENT VIEWS ON THE ROLE OF THE SURFACE PHENOTYPE OF LYMPHOCYTES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA AND THEIR TREATMENT

Nasirova A.A.¹, Sadikova Sh.N.², Kurbanova Z.P.³

¹Nasirova Aziza Akbarovna – Researcher;

²Sadikova Shakhnoza Norkulovna – Researcher;

³Kurbanova Zuhra Palvanovna – Assistant,

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE,

SAMARKAND, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: today, bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global medical problem. Having an idea of the features of the course of the combination of BA and COPD, using specific diagnostic criteria, based on recommendations for the management of this category of patients, it is possible to achieve control over the disease, improve the quality of life, and reduce mortality. For this, it is necessary to determine the features of the diagnosis of COPD, BA and their combination.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, the syndrome of intersection of bronchial asthma, bronchodilation.

УДК: 616.233-002-036.12-053.2:612.017.1

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной медицинской проблемой. Пациенты с данными патологиями имеют «свое лицо», свой особый фенотип. Термин «фенотип» предложен одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансенем в 1909 г. Фенотип - видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Фенотипизация в медицине - это оптимизация диагностики, лечения и профилактики [13, 16]. Как ХОБЛ, так и БА присущи разные фенотипы, которые могут модифицироваться по мере увеличения длительности заболевания.

У многих больных БА характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные ГК, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолегочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжелой БА (нейтрофильная, курильщика, резистентная к ГК) [11, 12, 15, 18].

Фенотипирование ХОБЛ также имеет свою историю. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой лёгких - в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века учёные всего мира решили называть его везде одинаково - ХОБЛ [10, 14]. В 2001 г была разработана программа глобальной стратегии диагностики,

лечения и профилактики этого заболевания (GOLD - от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Данный документ пересматривался в 2006, 2011, 2013 и 2014 гг. [7, 8, 17]. Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный.

В последующем были описаны другие фенотипы этого заболевания, отличающиеся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной обструкции. В 2014 г. был выделен фенотип сочетания БА и ХОБЛ, определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний [5, 9, 16].

Согласно определению, приведённому в GINA, БА представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Оно определяется по наличию в анамнезе таких симптомов, как свистящие хрипы, одышка, вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе [8].

Для повышения эффективности дифференциальной диагностики между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) было необходимо выявление новых биологических маркеров. Связи с чем в 2014 году было проведено исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и атопической бронхиальной астмой в стадии обострения. Имеются существенные различия в изменениях поверхностного фенотипа лимфоцитов при данных заболеваниях [6, 13]. Также при ХОБЛ, было выявлено повышение содержания цитотоксических лимфоцитов (CD 4+, CD8+ до 34%, CD16 + НКклетки более чем на 33% от нормы) в крови независимо от стадии заболевания. Было предложено, что высокий цитотоксический потенциал иммунной системы является причиной развития большего повреждения легочной ткани, которое вызывает в дальнейшем пневмосклероз, эмфиземы легких и системные повреждения при ХОБЛ. У больных с АБА в период ремиссии активность цитотоксических клеток снижается, и наблюдалось преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцированного антигена (HLA-DR). Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с АБА и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах. В данном исследовании были выявлены изменения в иммунной системе, развивающиеся при ХОБЛ и при БА, имеют ряд существенных различий. Было предложено, что именно высокий цитотоксический потенциал иммунной системы больных ХОБЛ служит причиной повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза и эмфиземы легких. Высокая активность цитотоксических лимфоцитов и МК-клеток, по всей видимости, является одним из факторов наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ. В свою очередь, высокая «выживаемость» цитотоксических лимфоцитов у больных ХОБЛ может быть объяснена снижением их апоптоза из-за низкой экспрессии Баз-лиганда [4, 11, 16].

В первую очередь препаратами первой линии при ХОБЛ считаются бронходилататоры или их комбинация с ингаляционными ГК. ГК не используют в виде монотерапии, так как воспаление при ХОБЛ рефрактерно к ГК [5, 10].

Важное место в терапии обоих заболеваний занимают ингаляционные бронходилататоры длительного действия (β_2 -агонисты) и длительно действующие антихолинергические препараты. Имеются две основные фармакологические стратегии бронходилатации: прямая, осуществляемая посредством стимуляции β_2 - адренорецепторов, и непрямая - вследствие ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы [15]. Необходимо разобраться в рациональности, обоснованности, принципах назначения бронхолитиков различных групп отдельно и в комбинации при СПБАХ.

Перед выбором бронхолитического средства, нужно хорошо обратить внимание и учитывать распределение рецепторов к данному лекарственному препарату в бронхиальном дереве. Плотность β_2 -адренорецепторов одинакова в крупных и малых дыхательных путях. М-холинорецепторы имеют высокую плотность в крупных дыхательных путях и низкую в малых. Следует учитывать, что вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но М-холинорецепторы локализируются на всём протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим обусловлен бронходилатационный эффект антихолинергических препаратов на уровне проксимальных и дистальных воздухоносных путей.

Доказано, что при тяжёлой БА и ХОБЛ эффективность β_2 -агонистов может снижаться из-за сокращения количества активных β_2 - адренорецепторов и уменьшения их чувствительности (особенно у пожилых пациентов). Важной особенностью М-холинорецепторов является то обстоятельство, что чувствительность их не меняется с возрастом. При ХОБЛ обратимый компонент бронхиальной обструкции контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы. Применение комбинации β_2 -агониста и М-холинолитика имеет преимущества с точки зрения фармакодинамики и

фармакокинетики. β_2 -Агонисты усиливают расслабление бронхов, вызванное М-холиноблокаторами. М холинаблокаторы в свою очередь уменьшают бронхоконстриктивное действие ацетилхолина, усиливая эффект β_2 - агонистов [3, 7]. Применение β_2 -агониста совместно с холиноблокатором улучшает проходимость бронхов в большей степени, чем монотерапия. До недавнего времени альтернативы β_2 -агонистам длительного действия в комбинации с ингаляционными ГК не было. Фиксированная комбинация β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных ГК рациональна при лечении БА. Однако нужно не забывать о том, что контроль заболевания, особенно при тяжёлой БА, достигается менее чем в половине случаев [1, 2]. В одном европейском исследовании показано, что на фоне адекватной терапии частичный контроль заболевания был достигнут в 40,6%, неконтролируемое течение было отмечено в 17,8% случаев.

Во многих исследованиях последних лет установлена немаловажная роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Доказано, что тонус парасимпатической нервной системы может повышаться вследствие воздействия табачного дыма, воспаления, инфекций. Кроме того, также доказано, что полиморфизм β_2 -рецепторов может быть причиной неэффективности терапии адреномиметиками. При БА с нейтрофильным фенотипом воспаления добавление к терапии холинолитика позволяет уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и предотвратить развитие тяжёлых обострений.

Таким образом, можно сделать вывод, что рациональная стартовая терапия СПБАХ включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы БА и ХОБЛ, и представляет собой сочетание ингаляционных ГК с комбинированной бронходилатационной терапией - β_2 -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами [7]. Определяя дозу препаратов, нужно учитывать о принципах лекарственной терапии: чем больше признаков БА - тем больше должна быть доза ингаляционных ГК. Исходя из этого, при наличии неопределённости относительно диагноза можно выбрать самый безопасный вариант лечения и продолжать диагностические исследования [8].

Кроме фармакологического лечения, необходимо использовать другие виды терапии, проводить профилактические мероприятия, которые будут способствовать повышению контроля симптомов, предупреждению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни, снижению смертности: отказ от курения, лёгочная реабилитация, вакцинация, лечение сопутствующих заболеваний. Имея представления об особенностях течения сочетания БА и ХОБЛ, используя конкретные диагностических критерии, опираясь на рекомендации по ведению данной категории больных, можно достичь контроля над заболеванием, повысить качество жизни, снизить летальность. Для этого нужно определить особенности диагностики ХОБЛ, БА и их сочетании.

Список литературы / References

1. *Аралов Н.Р. и др.* HLA-ассоциированная предрасположенность к бронхиальной астме // *Аллергология и иммунология*, 2006. Т. 7. № 3. С. 308а-308.
2. *Базарова С.А., Насирова А.А., Шодикулова Г.З.* Оценка врачебной тактики при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования*, 2019. С. 43-47.
3. *Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н. М., Кадырова Р.Т.* Патогенетические особенности бронхиальной астмы у подростков // *ББК 51.1+ 74.58 К 22*, 2013. С. 74.
4. *Зиядуллаев Ш.Х. и др.* Ce105Val Полиморфизм гена *gst 1* при бронхиальной астме в узбекской популяции // *Уральский медицинский журнал*, 2011. № 6. С. 13-15.
5. *Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М.* Применение иммуномодулирующего препарата циклоферон при бронхиальной астме у подростков // *Академический журнал Западной Сибири*, 2013. Т. 9. № 1. С. 50-51.
6. *Насирова А.А. Шодикулова Г.З. Базарова С.А.* Сочетание БА и ХОБЛ. «Терапевтический вестник Узбекистана», 2019. № 4. С. 133-136.
7. *Ризаев Ж.А., Рахимова Д.А., Курбанов Ф.Ш., Шакирова Ш.Э.* Зависимость состояния стоматологического здоровья от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких // *Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы стоматологии»*. Бухара, 2019. С. 114-115.
8. *Ризаев Ж.А., Рахимова Д.А., Курбанов Ф.Ш., Муминов Д.К.* Эффекты озонотерапии при лечении генерализованного пародонтита у больных хронической болезнью легких // *Медицинский журнал Узбекистана*, 2019. № 3. С. 35-38.
9. *Ризаев Ж.А., Рахимова Д.А., Жумаев С.Ю., Олимжонов К.Ж.* Клинические особенности течения генерализованного пародонтита у больных с хронической обструктивной болезнью легких //

- Международная научно-практическая онлайн-конференция «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения», 2020. С. 114.
10. *Ризаев Ж.А., Рахимова Д.А., Жумаев С.Ю.* Влияние хронической обструктивной болезни легких на состояние полости рта // Международная научно-практическая онлайн – конференция «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения», 2020. С. 116.
 11. *Окбоев Т.А., Клеблеева Г.Д., Аралов Н.Р.* Роль полиморфного локуса гена eNOS3 в формировании бронхиальной астмы // Академический журнал Западной Сибири, 2013. Т. 9. № 1. С. 54-55.
 12. *Хаитова Н.М. и др.* Роль гена β 2-адренорецептора в иммунопатогенезе бронхиальной астмы // International Journal on Immunorehabilitation, 2009. Т. 11. № 1. С. 37а.
 13. *Холжигитова М.Б. и др.* Клиническая и бронхоскопическая характеристика воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным бронхитом // Вопросы науки и образования, 2019. № 25 (74).
 14. *Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Дусанов А.Д.* Уровень факторов местного иммунитета при хроническом обструктивном бронхите у лиц подросткового возраста // Тюменский медицинский журнал, 2016. Т. 18. № 1.
 15. *Шавази Н.М. и др.* Оптимизация терапии рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома у детей // Достижения науки и образования, 2020. № 9-10. С. 58.
 16. *Шавази Н.М., Рустамов М.Р., Лим М.В.Е.* I INDEX-Метод объективной оценки бронхообструктивного синдрома у детей // Научно-методический журнал Academy, 2019. № 10 (49). С. 44.
 17. *Шарипова О.А., Маматкулова Д.Х.* Особенности взаимосвязи показателей гормонального статуса, физического и полового развития у детей с хроническими заболеваниями легких // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 1. Том. 116. С. 159-160.
 18. *Эшонходжаев О.Дж., Бобоев У.Н.* Разработка доставочного устройства для гемоаэроэстатического средства «Гепроцел» при видеоторакоскопических вмешательствах // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 1. Том. 116. С. 161-167.