

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України;
М.М. Островський, д. мед. н., професор, завідувач кафедри фізіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб,
І.Я. Макояда, к. мед. н., **О.І. Варунків**, к. мед. н., доценти кафедри фізіатрії
 і пульмонології з курсом професійних хвороб, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Коморбідність бронхіальної астми і туберкульозу легень: труднощі лікування й перспективи вирішення проблеми

Бронхіальна астма (БА) – проблема глобального масштабу. Клінічно вона проявляється сукупністю респіраторних симптомів: свистяче дихання, скутість у грудній клітці та кашель, типові напади експіраторної ядухи, які варіюють за часом та інтенсивністю, а також варіабельним обмеженням повітряного потоку в дихальних шляхах [1]. Провокативними чинниками загострень є вдихання алергенів, емоційні та психологічні перенапруження, забруднення навколишнього середовища, професійні чинники, респіраторні інфекції.

У світі налічується близько 334 млн осіб, хворих на цю недугу, з яких щорічно 250 тис. помирають [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість пацієнтів із діагнозом «бронхіальна астма» стрімко зростає, а експерти прогнозують приєднання до них до 2025 року ще 100 млн осіб. Проте астма – не вирок. За належного медикаментозного контролю захворювання не стає на заваді активному повноцінному життю. Наприклад, Томас Долан (народився 1975 року), плавець, дворазовий олімпійський чемпіон, переможець чемпіонатів світу, більшу частину своєї кар'єри хворів на тяжку форму астми. Визначних результатів досягла також плавчиня Ребекка Едлінгтон (народилася 1989 року), яка, будучи астматиком, стала олімпійською чемпіонкою. З цим поширеним діагнозом можна не лише по-олімпійськи плавати, а й бігати, як ефіопський марафонець Хайле Гебреселассіє, що неодноразово ставав чемпіоном світу в бігу на дистанції 10 тис. метрів. БА також виявили у чотирикратній чемпіонки світу лижниці Маріт Бйорген. Більшість цих людей жили і досягали успіхів у період, коли новітніх ефективних засобів для лікування БА ще не існувало.

Сьогодні більшість пацієнтів з астмою завдяки сучасним високотехнологічним доставковим пристроям та препаратам мають можливість лікувати і контролювати своє захворювання під наглядом фахівців у пульмонологічних клініках держави.

Про контрольованість БА можна говорити в тому випадку, коли хворий відзначає відсутність нічних і денних симптомів, немає необхідності в швидкодіючих симптоматичних засобах (β_2 -агоністах) або потреба в них знижена, зберігається нормальна життєва активність, показники функції зовнішнього дихання перебувають у межах норми чи вірогідно не відрізняються від неї [4].

Складний механізм розвитку захворювання полягає у специфічному алерго-імунологічному характері процесу. Активовані Т-лімфоцити, контролюючи IgE-опосередковану відповідь, спричинюють активацію лейкоцитів, зокрема еозинофілів. Відбувається імбібіція клітинами запалення слизової оболонки бронхів, що в подальшому призводить до набряку та ушкодження епітелію. Оголення рецепторного апарату бронхів формує синдром гіперреактивності дихальних шляхів. Принципове значення має той факт, що ознаки запалення зберігаються

навіть за відсутності загострень БА, а це потребує майже постійного контролю [3].

Реверсивність патологічного процесу може забезпечити лише адекватна, перманентна терапія препаратами із впливом на обидві ланки патогенезу. І хоча вилікувати БА повністю поки що неможливо, але досягнути контролю над захворюванням та надати пацієнту шанс жити повноцінним життям давно вже до снаги і в нашій державі. Слід пам'ятати, що відсутність або неналежна терапія захворювання призводить до незворотних змін дихальних шляхів, які пов'язані з ремоделюванням бронхів.

Ступінь контрольованості астми та ефективність лікування з'ясовують із застосуванням опитувальників: астма-контроль тест (ACT) та визначення контролю астми (ACQ). Останні редакції Глобальної ініціативи з питань бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma, GINA) чітко окреслюють циклічний підхід до ведення хворих на астму, який передбачає своєчасну корекцію терапії на основі регулярної переоцінки ступеня тяжкості захворювання. Кінцевою метою лікування хворих на БА є контроль клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу з урахуванням безпечності лікування, потенціалу розвитку небажаних проявів, вартості лікування [5].

Хронічний запальний процес бронхіального дерева потребує терапії, що впливатиме на широкий спектр патогенетичних процесів. Оскільки патологічний процес локалізується в дихальних шляхах, то найбільш ефективним способом застосування лікарських препаратів є інгаляційний. При цьому нівелюється так званий ефект first-pass (ефект першого проходу) та зниження активності препарату в печінці [6]. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) сьогодні розглядають як препарати першого ряду для подолання БА, оскільки вони зменшують кількість комплексів антиген-антитіло, пригнічують продукцію антитіл, утворення вільного гістаміну, викликають релаксацію гладкої мускулатури бронхів.

Регулярне застосування ІКС у низьких дозах рекомендовано:

- за наявності симптомів більше двох разів на місяць;
- у разі прокидань уночі внаслідок симптомів БА більше одного разу на місяць;
- за наявності будь-яких симптомів БА та будь-якого фактора ризику розвитку загострень (наприклад, потреба в пероральних кортикостероїдах



Ю.І. Фещенко



М.М. Островський

(КС) упродовж останніх 12 місяців, низький показник обсягу форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁), лікування БА у відділенні інтенсивної терапії).

Якщо захворювання починається у вигляді тяжкої неконтрольованої БА або загострення, призначають короткий курс пероральних КС і розпочинають контролюючу терапію (високі дози ІКС) [7]. Слід, однак, зазначити, що за тривалого їх застосування можуть виникнути такі побічні дії та серйозні порушення: знижується активність Т-лімфоцитів, гальмується утворення антитіл, знижується фагоцитоз і лімфопоез, пригнічується формування елементів активної мезенхіми і рубцевої тканини.

Зазначені вище порушення призводять до поживлення і генералізації мікрофлори в організмі. І в такій ситуації надзвичайною загрозою може стати туберкульоз [8]. Бактерії, що викликають це захворювання, мають ідеальну стратегію поширення і виживання. У світі майже кожну секунду з'являється новий хворий. Як правило, несвоєчасне виявлення, неправильна діагностика, відсутність адекватного контролю за амбулаторним етапом лікування є причинами зростання захворюваності у всьому світі й особливо в Україні.

У квітні 1993 року ВООЗ оголосила про епідемію туберкульозу як про глобальну небезпеку та окреслила мотиваційні складові необхідності фінансування боротьби з цією недугою на державному рівні. Проте результат цієї боротьби в країнах з високим рівнем захворюваності на туберкульоз не є задовільним через різні соціальні передумови та слабкий економічний розвиток цих держав. Послаблення боротьби з туберкульозом було передчасним, адже ця хвороба не ліквідована в жодній країні [9].

Сьогодні мікобактеріями інфіковано третину населення Землі. На жаль, Україна не стала винятком у цій сумній статистиці. У час розвитку нанотехнологій та високоточних методів дослідження і лікування проблема сухот,

як називали це захворювання наші предки, набуває дедалі небезпечнішого характеру і прирівнюється до пандемії. Туберкульоз уже давно перестав бути хворобою соціально незахищених верств населення, алкоголіків і безхатьків [10]. Чинниками поширення захворювання є невирішені соціально-економічні проблеми, високий рівень інфікування населення мікобактеріями, недостатнє впровадження заходів щодо профілактики останнього. Туберкульоз залишається однією з 10 основних причин смерті в усьому світі [11].

Туберкульоз у хворих на БА виникає частіше, ніж хворі на туберкульоз занедажують на БА. Це, як правило, пов'язано з тривалим лікуванням кортикостероїдами [13]. Проте у хворих із підозрою на коморбідну патологію потрібно проводити ретельний диференційний діагноз між істинною БА та астматичними симптомами, викликаними органічною бронхолегеневою патологією.

Пригнічення захисних сил організму при тривалій гормональній терапії може призвести до суперінфекції ззовні при контакті з бактеріо-виділювачем чи викликати реактивацію процесу внаслідок руйнування фіброзної капсули старих вогнищ [12]. Туберкульоз легень, що виник у хворих, які лікувалися кортикостероїдними гормонами, називають «стероїдним» туберкульозом. «Стероїдний» туберкульоз характеризується лімфогенним поширенням інфекції, схильністю до формування вогнищ із масивним казеозом [13, 15].

Коморбідність, що виникає в зазначеному випадку, негативно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань і суттєво ускладнює їх лікування. Необхідність припинити прийом (або хоча б зменшити дозу) гормонального препарату для успішного лікування туберкульозу загрожує різким погіршенням стану пацієнта, що супроводжується тяжким загостренням БА [14]. На жаль, факт необхідності хіміопрофілактики препаратом ізоніазид у хворих, що тривало приймають кортикостероїди, не береться до уваги. Численна когорта пацієнтів із латентним туберкульозом піддається значному ризику активації процесу на тлі гормональної терапії [16].

Лікар, розпочинаючи терапію, повинен усвідомлювати всю складність ситуації, що виникає у випадку поєднання двох вищезгаданих нозологічних одиниць.

Стратегія застосування ІКС при БА зводиться до титрування найменшої дози, що буде ефективною для лікування недуги. Тобто слід максимально знизити дозу ІКС, утримуючи при цьому контроль над астмою.

У випадку ж перебігу астми на тлі туберкульозу легень ця проблема ще більше загострюється, тож лікарю необхідно знайти золоту середину в можливості використання ІКС та запобіганні подальшій локальній імуносупресії в бронхах.

Треба вибрати, власне, той препарат, що за найнижчої дози матиме достатній терапевтичний ефект контролю БА та не призведе до деструкції легеневої тканини та прогресування туберкульозу [17, 18].

Серед усіх відомих на світовому фармацевтичному ринку інгаляційних кортикостероїдів в Україні представлено тільки флутиказону пропіонат, будесонід та беклометазон. Флутиказону пропіонат, будучи лідером серед ІКС для лікування БА (за кількістю призначень і продажами), може бути препаратом вибору і в ситуації перебігу БА на тлі туберкульозу легень.

При інгаляційному застосуванні флутиказону пропіонат має виражену протизапальну дію, зменшує частоту приступів БА, що істотно впливає на якість життя пацієнтів [20].

Препарат нормалізує функцію легень незалежно від віку і статі хворого, має високу афінність до внутрішньоклітинних кортикостероїдних рецепторів, у зв'язку з чим справляє більш виражену та довготривалу дію на слизову оболонку бронхів [20].

Але при виборі препарату для лікування, окрім хімічної структури молекули, не менш важливу роль відіграє вид доставкового пристрою, що дає змогу лікувальній речовині потрапити до місця призначення в дихальній системі.

Середина XIX століття ознаменувалася започаткуванням розвитку сучасної інгаляційної терапії. Тоді з'явилися скляні інгалятори — перші пристрої, здатні утворювати штучні аерозолі. При використанні інгаляторів препарат доставляється безпосередньо в *locus morbi*, проте кількість препарату, що туди потрапить, залежить від багатьох чинників. Перш за все частина аерозолу осідає на стінках пристрою. Далі все залежить від швидкості вдихання препарату, тривалості та правильності виконання вдиху пацієнтом. Також певний відсоток препарату залишається в ротовій порожнині та горлі. Не менш важливе значення для успішного введення адекватної дози препарату має конструкція камери аерозолізації, що формує повітряний потік при вдиху та впливає на опірний потік повітря. Крім того, терапевтичний ефект залежить від дисперсності препарату (розміру часточок).

Вважається, що для найкращого проникнення в дихальні шляхи розмір часточок препарату має становити менше 5 мкм [21].

Так, нещодавно проведене групою вчених на чолі з професором Т.Р. Сосновським у Варшавському технологічному університеті дослідження довело, що при використанні флутиказону пропіонату, розсіяного за допомогою інгалятора нового покоління типу Циклохалер, утворюється більш високий відсоток дрібних часточок, що вказує на меншу масу активної речовини у вигляді «грубих» аерозольних часточок розміром понад 5 мкм [22]. Так, капсули порошкового інгалятора в дозі 125 та 250 мкг інноваційного флутиказону пропіонату, доставленого за допомогою інгалятора Циклохалер, виявилися еквівалентними відповідно 250 та 500 мкг стандартного препарату, доставленого через пристрій типу Дискус [22]. Високоєфективні аерозольні часточки розміром менше 5 мкм є найкращими при інгаляційному лікуванні, бо дають змогу використовувати менші дози препарату. Більший відсоток дрібних корпускул в аерозолі нового складу означає, що маса препарату, що осів у верхніх дихальних шляхах, зменшиться. Крім того, при доставці флутиказону пропіонату через пристрій Циклохалер вдалося зменшити кількість часточок розміром менше 3 мкм, що означає зниження кількості препарату, введенного до легеневої альвеол, а отже — зведення до мінімуму побічних ефектів гормонотерапії при БА. А у випадку поєднання БА з туберкульозом цей факт є не менш важливим досягненням.

Застосування препарату Флутіксон фармацевтичної компанії «Адамед» (Польща), до складу якого входить інноваційний флутиказону пропіонат із доставковим пристроєм типу Циклохалер, суттєво знижує концентрацію інгаляційного кортикостероїду [20, 22], що у випадку перебігу БА на тлі туберкульозу легень є, безумовно, сприятливим фактором.

Резюмуючи, слід зазначити, що для випадку поєднання БА й туберкульозу, пріоритетне застосування Флутіксона є, можливо, тим рятувальним колом для пацієнта та лікаря, що допоможе контролювати БА без впливу на перебіг туберкульозу, проте це твердження потребує детальнішого вивчення та проведення досліджень із залученням відповідних когорт пацієнтів.

Література

- Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Національна угода) / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, М.О. Полянська та ін. // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № дод. до № 3. — С. 13-19.
- The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network 2014. [accessed on February 16, 2015]. Available from: http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf. [Ref list].
- Murdoch J.R., Lloyd C.M. «Chronic inflammation and asthma», Mutation Research. — 2010. — Vol. 690. — № 1-2. — P. 24-39.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма»: наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
- Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень / Ю.І. Фещенко // Астма та алергія. — 2016. — № 4. — С. 30-44.
- Сухан В.С. Небулайзерна терапія як метод інгаляційної аерозольотерапії у лікуванні хворих на бронхіальну астму // Науковий вісник Ужгородського національного університету. — 2015. — № 1 (51). — С. 279-283.
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published August 2014. — <http://www.ginasthma.org>.
- Hu J.X., Thomas C.E., Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. — Nat Rev Genet. — 2016. — № 17. — P. 615-629. [Ref list].
- Фещенко Ю.І. Боротьба з туберкульозом в Україні: досягнення і проблеми // Здоров'я України. — 2015. — № 4 (32). — С. 51-55.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. — Geneva: WHO, 2016.
- Zumla A., Raviglione M., Hafner R., von Reyn F. Tuberculosis // N Engl J Med 2013; 368:745-755 DOI: 10.1056/NEJMr1200894.
- Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection // N Engl J Med 2015; 372: 2127-2135 DOI: 10.1056/NEJMr1405427.
- Kuklina G., Shmelev E. Influence of basic therapy of bronchial asthma (BA) on respiratory symptoms in patients with pulmonary TB associated with bronchial asthma // European Respiratory Journal 2014; 44: P. 26-52. [Ref list].
- Maula F., Suleman A., Yasin M., Zaman M. Frequency of bronchial asthma in post-tuberculosis patients // Pak J Chest Med 2014; 20 (3): 86-88.
- Bragina E.Y., Tiys E.S., Freidin M.B., Koneva L.A., Demenkov P.S. et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. Immunogenetics (2014); 66: 457-465.
- Вольницька Х.І. Імунологічні критерії верифікації хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми у хворих з бронхообструктивним синдромом після завершення лікування туберкульозу або пневмонії / Х.І. Вольницька, І.Г. Ільницький, О.П. Костик, Л.І. Білозір // Львівський клінічний вісник. — 2014. — № 3 (7).
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Ільницький І.Г. Бронхообструктивний синдром у хворих після перенесеного туберкульозу або пневмонії / І.Г. Ільницький, О.П. Костик, Х.І. Вольницька [та ін.] // Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». — Львів, 2014. — С. 165-168.
- Гармаш Н.С. Використання препарату Флутіксон у лікуванні бронхіальної астми / Н.С. Гармаш // Астма та алергія. — 2015. — № 4. — С. 69-72.
- Kupris-Lipinska I. Эффективность и безопасность 12-недельного курса терапии новой лекарственной формой флутиказона пропионата в дозировке 125 и 250 мкг дважды в сутки с использованием Циклохалера нового поколения / I. Kupris-Lipinska et al. // Астма та алергія. — 2013. — № 4. — С. 88-97.
- Ткачова Т.М. Основи інгаляційної терапії. Пристрої, що доставляють лікарські засоби в дихальні шляхи / Т.М. Ткачова, О.М. Охотнікова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2017. — № 2 (99). — С. 18-31.
- Сосновський Т.Р. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флутиказону пропіонат / Т.Р.Сосновський // Український пульмонологічний журнал. — 2014. — № 3. — С. 37-41.

