



Рабочая группа по проблемам диагностики, лечения и профилактики атопической неконтролируемой бронхиальной астмы

30 августа 2013 г. в Москве прошла встреча рабочей группы ведущих пульмонологов и иммунологов-аллергологов, посвященная проблемам диагностики, лечения и профилактики атопической неконтролируемой бронхиальной астмы (БА).

В состав рабочей группы вошли:

- А.С. Белевский, докт. мед. наук, профессор, кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы;
- Н.П. Княжеская, канд. мед. наук, доцент, кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва;
- Н.М. Ненашева, докт. мед. наук, профессор, кафедра клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва;

- А.В. Емельянов, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;
- В.А. Ревякина, докт. мед. наук, профессор, заведующая отделением аллергологии НИИ питания РАМН, г. Москва;
- Г.Л. Осипова, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России, врач-аллерголог ГКБ № 57, г. Москва;
- М.П. Фабрика, канд. мед. наук, доцент, кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая аллергологическим отделением ГКБ № 57, г. Москва;

В задачи встречи рабочей группы входило обсуждение:

- 1) места атопической неконтролируемой БА в общей структуре БА; нагрузки на систему здравоохранения;

Таблица 1. Уровни контроля над БА [1]

А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед)			
Характеристики	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА* **
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФV ₁)* **	Нормальная	<80% от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции легких, побочные эффекты)			
Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года*, любую госпитализацию в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФV ₁ *, воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов			
* При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности. ** По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА. *** Без применения бронхолитика исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше. Обозначения: ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФV ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.			



2) провоспалительной роли иммуноглобулина E (IgE) при аллергических респираторных заболеваниях;

3) возможностей и недостатков стандартной базисной терапии;

4) места анти-IgE-терапии в лечении атопической БА неконтролируемого течения.

Актуальность. Под термином “тяжелая БА” понимают такое течение заболевания, которое не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами лекарственных средств различных классов, в том числе комбинированными препаратами (табл. 1–3). Пациенты с трудно контролируемой БА составляют достаточно большую и сложную в лечении категорию больных. Им чаще, чем другим больным БА, требуются повышение доз базисной терапии и оказание неотложной медицинской помощи. Кроме того, для них характерна резистентность к проводимой базисной терапии, а у части больных формируется малообратимая или необратимая обструкция бронхов вследствие выраженного их ремоделирования, что, в свою очередь, также способствует снижению эффективности проводимого лечения. Экономический ущерб, наносимый трудно контролируемой БА, значителен: на лечение этой категории пациентов расходуется примерно 50% средств, предназначенных для лечения БА в целом [2–4].

Среди пациентов с тяжелой неконтролируемой БА следует выделить фенотип больного тяжелой атопической БА. По данным клинических исследований ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma) и TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimes), аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50 и 90% пациентов с БА соответственно. При атопической неконтролируемой БА аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достигать контроля при этой форме заболевания.

Главную роль в формировании аллергического фенотипа БА играет IgE. Иммуноглобулин E имеет самый короткий период полужизни (в свободном состоянии приблизительно 2,5 дня) и самое низкое содержание в крови. Диапазон концентраций IgE в сыворотке крови у здоровых лиц составляет от 1 до 180 кЕД/л, однако, связываясь с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках, базофилах, клетках Лангерганса, он может персистировать в течение нескольких месяцев. Иммуноглобулин E регулирует экспрессию FcεR1 на клетках: высокий уровень IgE в сыворотке крови приводит к высокой экспрессии рецепторов и активации клеток в ответ

Таблица 2. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС у взрослых* [1]

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие**
Беклометазона дипропионат			
ХФУ	200–500	>500–1000	>1000–2000
ГФА	100–250	>250–500	>500–1000
Будесонид***	200–400	>400–800	>800–1600
Циклесонид***	80–160	>160–320	>320–1280
Флунизолит	500–1000	>1000–2000	>2000
Флутиказона пропионат	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазона фураат***	200	≥400	≥800
Триамцинолона ацетонид	400–1000	>1000–2000	>2000

* Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.
 ** Пациенты, которым постоянно назначаются высокие дозы препаратов (за исключением коротких периодов), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии альтернативными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.
 *** Показаны для применения один раз в сутки у пациентов с легкой БА.
 Обозначения: ХФУ – хлорфторуглеродные (фреоновые) ингаляторы, ГФА – гидрофторалкановые (бесфреоновые) ингаляторы.

Таблица 3. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС для детей старше 5 лет* [1]

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие**
Беклометазона дипропионат	100–200	>200–400	>400
Будесонид***	100–200	>200–400	>400
Будесонид Неб	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид***	80–160	>160–320	>320
Флунизолит	500–750	>750–1250	>1250
Флутиказона пропионат	100–200	>200–500	>500
Мометазона фураат***	100	≥200	≥400
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

* Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.
 ** Пациенты, которым постоянно назначаются высокие дозы препаратов (за исключением коротких периодов), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии альтернативными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.
 *** Показаны для применения один раз в сутки у пациентов с легкой БА.

даже на небольшой антигенный стимул, но и при низкой свободной концентрации IgE в сыворотке крови его биологическая активность в ответ на



воздействие специфического аллергена может быть очень высокой.

Причинно-следственная связь между IgE и БА подтверждается результатами эпидемиологических исследований, в которых отмечена тесная корреляция между уровнем IgE в крови и частотой развития БА [5]. Несмотря на разнообразие фенотипов БА, на долю аллергической IgE-обусловленной БА приходится более 80% случаев детской БА и более 50% случаев БА у взрослых. В формировании БА участвует множество различных аллергенов: клещи домашней пыли, споры плесневых грибов, пыльцевые и эпидермальные аллергены. Клинически значимая сенсibilизация к некоторым аллергенам связана с тяжелой аллергической БА. Так, например, частота сенсibilизации к плесневым грибам (*Cladosporium* и/или *Alternaria*) достоверно возрастает с увеличением тяжести БА, равно как и сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* также связана с тяжестью БА [6].

Имуноглобулины E формируют и поддерживают воспалительный процесс, связанный с формированием аллергического ответа. В формировании атопии при БА имеют значение наследственная предрасположенность, обусловленная участием более 50 генов, а также воздействие факторов внешней среды (аллергены, аэрополлютанты, вирусы), что, в свою очередь, приводит к девиации иммунного ответа в сторону преобладания Th2-клеток и гиперпродукции IgE-антител к известным и, возможно, неизвестным аэроаллергенам. Аллергенспецифические IgE-антитела фиксируются на высокоаффинных к ним рецепторах (FcεRI), расположенных на тучных клетках дыхательных путей, приводя к их сенсibilизации. Последующий контакт и перекрестное связывание двух фиксированных на клетке IgE с аллергеном запускают аллергическую реакцию, характеризующуюся ранней (секреция гистамина, триптазы, кининов, образование и высвобождение простагландинов и лейкотриенов) и поздней (привлечение в зону воспаления эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов) фазами иммунного ответа, обуславливающего в итоге всю гамму воспалительных изменений в нижних дыхательных путях и формирование бронхиальной гиперреактивности. IgE-антитела не только запускают и поддерживают воспаление в слизистой дыхательных путей, но и участвуют в ремоделировании бронхиальной стенки при БА. При этом важно подчеркнуть, что сами IgE дозозависимо повышают депозицию экстрацеллюлярного матрикса и общего коллагена (особенно значимо коллагена I и III типов), что было продемонстрировано на гладкомышечных клетках, выделен-

ных из биопсийного материала стенки бронхов у больных БА, в сравнении с контролем (здоровые субъекты) [7]. При этом предварительная (30 мин) обработка клеток анти-IgE-антителами (омализумаб) предотвращала депозицию экстрацеллюлярного матрикса и коллагена.

Таким образом, результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли IgE в формировании и персистенции астматических симптомов в ответ на воздействие аллергенов, что обуславливает целесообразность и эффективность стратегий терапии БА, направленных на модуляцию IgE-ответа: элиминации аллергена, иммунотерапии аллергенами и анти-IgE-терапии с помощью моноклональных антител (омализумаб).

Омализумаб был получен путем гуманизации мышиного моноклонального антитела. Конечный продукт гуманизации представляет собой антитело, которые состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному Cε3-фрагменту IgE человека. Омализумаб способен напрямую влиять на IgE-зависимые реакции и обеспечивает этиопатогенетический подход в лечении пациентов с атопической БА.

В соответствии с международными рекомендациями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2011) применение омализумаба показано на 5-й ступени лечения заболевания (табл. 4). Омализумаб зарегистрирован на территории Российской Федерации как препарат для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), у пациентов 6 лет и старше [8].

Стартовая дозировка омализумаба, назначаемая пациенту, определяется в зависимости от уровня IgE и массы тела пациента. Разработана отдельная многоуровневая таблица дозирования препарата, согласно которой минимальная и максимальная масса тела составляет 20 и 150–200 кг соответственно, а диапазон использования препарата (уровень IgE) варьирует от >30 до 1300–1500 МЕ/мл. Лечебный эффект оценивают через 16 нед терапии.

В многочисленных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрирован противоаллергический и противовоспалительный эффект омализумаба. Выводы основаны на оценке динамики клинической картины заболевания и результатах исследования биоптатов, полученных у пациентов.



Таблица 4. Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием, у детей в возрасте старше 5 лет, подростков и взрослых [1]

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов. Контроль окружающей среды				
Если увеличение объема терапии рассматривается в связи с симптомами плохого контроля БА или в связи с обострениями, прежде всего следует проверить технику ингаляции, проверить соблюдение назначений и подтвердить, что указанные симптомы обусловлены БА (даже у пациентов с уже диагностированной БА)				
β_2 -агонист быстрого действия по потребности	β_2 -агонист быстрого действия по потребности			
Варианты препаратов, контролирующих течение заболевания**	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Минимальная возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновый препарат*	Средние или высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Антилейкотриеновый препарат Теофиллин замедленного высвобождения	Антитела к IgE
		Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения		
* Антагонист рецептора или ингибитор синтеза. ** Рекомендованные лечебные мероприятия (закрашенные голубым цветом ячейки) основаны на средних групповых данных, но в клинической практике следует учитывать индивидуальные особенности пациентов, их предпочтения и другие обстоятельства (в том числе экономические).				

Этот эффект чрезвычайно важен для больных БА аллергического генеза, в том числе с формированием фиксированной обструкции дыхательных путей, вызванной ремоделированием бронхиального дерева. Влияние омализумаба на клиническое течение БА хорошо изучено. Учитывая данные многочисленных клинических исследований, а также основываясь на собственном клиническом опыте применения препарата омализумаб, участники встречи подтвердили его важную роль в лечении наиболее тяжелой и сложной группы пациентов. Результаты международных многоцентровых исследований с участием Российской Федерации свидетельствуют о том, что применение омализумаба позволяет снизить риск обострений БА на 25,6%, приводит к сокращению частоты тяжелых обострений на 50%, к значительному (на 44%) снижению количества экстренных обращений за медицинской помощью по сравнению с плацебо [4].

В процессе работы эксперты рассмотрели данные eXpeRience – международного многоцентрового наблюдательного 2-летнего клинического исследования (регистра) по изучению эффективности омализумаба у пациентов с БА в реальной клинической практике [9]. По результатам этого исследования, лечение омализумабом характеризуется следующими факторами:

– отличный/хороший отклик GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness – общая

оценка эффективности лечения врачом – это оценка контроля симптомов БА на фоне лечения) у большинства пациентов;

– улучшение функции легких, повышение контроля над приступами БА и качества жизни, облегчение симптомов;

– уменьшение количества клинически значимых и тяжелых клинически значимых обострений БА;

– уменьшение количества госпитализаций, экстренных случаев и незапланированных визитов врача из-за приступов БА по сравнению с исходными показателями;

– отсутствие проблем, связанных с безопасностью применения омализумаба.

Далее участники рабочей группы обсудили распространенность и тяжесть течения БА у детей, влияние многочисленных факторов, большинство из которых остаются до конца не расшифрованными. У детей с тяжелым течением БА в первую очередь достоверно более часто отмечается отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность по линии матери.

Для детей с высоким риском развития тяжелого течения БА характерны: генетическая предрасположенность к атопии; проявления атопического дерматита тяжелого течения и частые острые респираторные вирусные инфекции на первом году жизни; высокие уровни общего IgE и специфических IgE-антител в крови; прожи-



вание в неблагоприятных жилищных условиях; низкий социальный уровень семьи.

Тяжелое течение БА у детей характеризуется ежедневными ночными, или возникающими несколько раз в неделю, или несколько раз в день симптомами затрудненного дыхания или даже приступами удушья. Обычно приступы затрудненного дыхания у этой категории больных детей купируются при помощи бронхоспазмолитиков и глюкокортикостероидов (ГКС). У детей с тяжелым течением БА значительно снижена переносимость физических нагрузок, нарушен сон. Следует отметить, что в реальной клинической практике встречаются крайне тяжелые варианты БА у детей, при которых все критерии тяжести максимально выражены, что позволило предложить выделение их в особый фенотип. Такие больные часто резистентны к традиционной базисной терапии, нуждаются в назначении высоких доз ИГКС. В таких случаях необходим комплекс мероприятий, направленных на устранение “управляемых” факторов риска и причинно-значимых аллергенов, тщательный подбор комбинированной терапии с использованием современных лекарственных препаратов, включая длительную терапию омализумабом. Терапия моноклональными анти-IgE-антителами также снижает анафилактическую чувствительность к пищевым аллергенам.

У взрослых пациентов с хронической тяжелой или среднетяжелой БА, которым требуется проведение терапии высокими дозами ИГКС или пероральных ГКС, лечение омализумабом способствует снижению частоты обострений БА, уменьшению степени тяжести БА и позволяет улучшить течение коморбидных заболеваний.

По общему мнению участников рабочей группы, кандидатом для назначения омализумаба может являться пациент, у которого:

- не менее 1 года на момент назначения лечения проводится терапия высокими дозами ИГКС и/или пероральных ГКС;
- в анамнезе имеют место два и более обострений БА в год с госпитализацией или без нее, применение β_2 -агонистов короткого действия >2 раз в неделю, наличие симптомов БА в дневное и ночное время (признаки неконтролируемой или частично контролируемой БА);
- исходные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду составляют $<80\%$ от должного;

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО “Новартис Фарма”, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО “Новартис Фарма” может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

- уровень IgE в сыворотке крови составляет от ≥ 30 до 1500 МЕ и обусловлен только аллергией (имеется положительный кожный прик-тест или выявлены специфические IgE к бытовым аллергенам).

Препарат омализумаб не следует назначать в период обострения БА или во время обострения сопутствующих заболеваний. Специальных исследований у беременных женщин не проводилось.

Препарат вводят только подкожно! Инъекции проводят подкожно в область дельтовидной мышцы или в переднелатеральную область бедра. Вводят препарат только в процедурном кабинете под наблюдением врача, после инъекции пациент должен находиться под наблюдением врача не менее 2 ч.

Отдельную дискуссию вызвали вопросы качества жизни больных БА, которые были рассмотрены на клинических разборах реальных пациентов. Участники рабочей группы рассмотрели данные исследований и пришли к выводу о более положительном эффекте применения обсуждаемого препарата по сравнению с результатами, полученными у пациентов других групп. Самостоятельная оценка пациентами качества жизни и приверженности к препарату омализумаб была и остается высокой. Однако эксперты отметили, что в настоящее время в Российской Федерации качество жизни не является определяющим критерием при выборе препарата.

В заключение участники рабочей группы указали, что более широкое, но при тщательном отборе пациентов использование препарата омализумаб позволит существенно расширить возможности специалистов в лечении данной патологии и повысить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г.: Пер. с англ. М., 2012.
2. Wadsworth S.J., Sandford A.J. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. V. 13. № 1. P. 118.
3. Lai C.K.W. et al. // *Eur. Respir. Rev.* 2006. V. 15. № 98. P. 10.
4. Humbert M. et al. // *Allergy.* 2005. V. 60. № 3. P. 309.
5. Burrows B. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. № 5. P. 271.
6. Zureik M. et al.; European Community Respiratory Health Survey // *Br. Med. J.* 2002. V. 325. № 7361. P. 411.
7. Roth M. et al. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e56015.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=1214&isOld=1&t=90abc35c-c5b9-457e-992e-69a0968a8888
9. Braunstahl G.J. et al. // *Respir. Med.* 2013. V. 107. № 8. P. 1141.