

Роль базисной терапии в достижении контроля воспаления у пациентов с бронхиальной астмой

Л.А. Горячкина, Д.С. Фомина

На протяжении двух последних десятилетий мы были свидетелями научных достижений, которые расширили представления о патогенезе **бронхиальной астмы** (БА) [1]. Независимо от степени тяжести заболевания в основе всех проявлений БА лежит хронический воспалительный процесс, который приводит к гиперреактивности бронхов и развитию клинических симптомов, а также сопровождается изменениями уровней биомаркеров воспаления в легких и (при системном воспалительном процессе) в сыноворотке крови [2].

Персистирующее воспаление даже при легком течении БА или при отсутствии клинических проявлений запускает механизмы тканевого и клеточного ремоделирования стенок бронхов, что ведет к необратимым структурным изменениям [3, 4]. Даже в отсутствие клинических симптомов и при нормальных функциональных показателях существует феномен минимального воспаления, постоянная персистенция которого может привести к потере контроля БА и вследствие этого к внезапным тяжелым обострениям [5]. Именно поэтому столь актуальны проблемы адекватного контроля воспаления в дыхательных путях и объективной оценки эффективности проводимой фармакотерапии БА [6].

Методы оценки воспаления, которое лежит в основе всех клинических проявлений БА, не входят в рутинные схемы контроля эффективности проводимой терапии [1]. Правильный подбор объема терапии и длительности курса лечения у подавляющего большинства пациентов приводит к достижению хорошего уровня клинко-функционального контроля [7], однако при этом не оценивается собственно воспалительный процесс, что влечет за собой несвоевременный пересмотр текущей противовоспалительной терапии БА и, как следствие, потерю контроля над заболеванием [8].

Наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС). При этом согласно результатам многочисленных международных исследований преимуществом по клинической эффективности перед монотерапией ИГКС облада-

ют комбинированные препараты ИГКС + β_2 -агонист длительного действия (ДД) [9]. Это обусловлено не только дополнительным регулярным использованием бронхорасширяющего препарата, но и доказанным синергичным действием этих двух компонентов при приеме в виде фиксированной комбинации [10, 11]. Тем не менее в ряде исследований доказана высокая эффективность и монотерапии ИГКС [11].

Терапия комбинированными препаратами ИГКС/ β_2 -агонист ДД может проводиться или в традиционном режиме стабильного дозирования, когда объем терапии пересматривается регулярно согласно уровню контроля БА, или в режиме SMART, когда ингалятор, содержащий комбинацию будесонида и формотерола, используется и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА (доза самостоятельно изменяется пациентом в зависимости от симптомов) [12].

В большинстве крупных рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность достижения контроля БА при использовании различных режимов комбинированной терапии, конечными точками служили время до первого тяжелого обострения, частота обострений и некоторые клинко-функциональные показатели [13–16]. Однако, по мнению E.D. Bateman et al., противовоспалительная терапия в адекватных дозах должна назначаться на тот период, пока не будут улучшены все показатели контроля БА, включая биомаркеры воспаления. Навивно было бы предполагать, что при достижении успеха в отношении одного из параметров можно говорить о контролируемом течении заболевания в целом и использовать его как ориентир для коррекции терапии [17]. Исследования с включением **маркеров воспаления** носят единичный характер. Это объясняется рядом ограничений, присущих методам оценки воспаления, что особенно актуально при тяжелых формах заболевания, а также при необходимости неоднократного повторения анализов.

Наиболее показательным было недавно опубликованное длительное (3 года) исследование B. Lundback et al. [18]. В нем было продемонстрировано, что значимое снижение **бронхиальной гиперреактивности** по результатам провокационного теста с метахолином происходит лишь через 12 мес терапии, и она продолжает снижаться в течение 3 лет на фоне лечения адекватными дозами салметерола/флутиказона пропионата или флутиказона про-

Кафедра клинической аллергологии РМАПО.

Людмила Александровна Горячкина – профессор, зав. кафедрой.

Дарья Сергеевна Фомина – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Влияние терапии будесонидом/формотеролом в различных режимах на биомаркеры воспаления (адаптировано из [21])

Показатель	Высокие фиксированные дозы будесонида/формотерола			Будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора		
	до лечения	после лечения	изменение, %	до лечения	после лечения	изменение, %
Содержание эозинофилов в мокроте, %	2,2	1,2	-45*	1,6	1,9	+19*
Содержание эозинофилов в биоптате бронха, клеток/мм ²	7,7	4,8	-38*	6,2	12,3	+98**
Содержание тучных клеток в биоптате бронха, клеток/мм ²	77,2	49,8	-35*	87,1	90,7	+4#

* Динамика достоверна, $p < 0,05$.

Различие между группами достоверно, $p \leq 0,001$.

пионата в монотерапии. Таким образом, для коррекции бронхиальной гиперреактивности, лежащей в основе клинических проявлений БА, требуется более длительный период противовоспалительной терапии в адекватных дозах, нежели для улучшения клинико-функциональных показателей. Бронхиальная гиперреактивность является неотъемлемым компонентом патогенеза БА, а ее оценка по результатам бронхоконстрикторных тестов в динамике позволяет судить об эффективности проводимой терапии и степени тяжести заболевания [19]. При этом для контроля бронхиальной гиперреактивности необходимы более высокие дозы ИГКС, чем те, которые позволяют контролировать симптомы БА [20].

В недавно проведенном I.D. Pavord et al. исследовании [21], максимально приближенном к повседневной клинической практике, еще раз было подчеркнуто, что клинические симптомы, функциональные показатели и число обострений недостаточно объективно характеризуют уровень контроля БА и не всегда соответствуют контролю воспаления. В 52-недельном рандомизированном двойном слепо-м международном исследовании в параллельных группах комплексно сравнивалась эффективность лечения высокими фиксированными дозами будесонида/формотерола и этим же препаратом в режиме поддерживающей терапии и по потребности (режим SMART). В схему оценки эффективности проводимой терапии наряду с клинико-функциональными показателями входило изучение показателей воспаления. Несмотря на отсутствие различий между группами по вторичным конечным точкам (частота тяжелых обострений, динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, потребность в симптоматической терапии), обнаружили различия в противовоспалительной эффективности этих режимов. У пациентов, получавших будесонид/формотерол в режиме SMART, через 1 год терапии отмечался значимый прирост **содержания эозинофилов** в бронхиальных биоптатах, что может свидетельствовать об отсутствии контроля воспаления в дыхательных путях (таблица). Напротив, у пациентов, получавших постоянную поддерживающую терапию высокими фиксированными дозами препарата, содержание в дыхательных путях эозинофилов и тучных клеток уменьшилось.

Предметом изучения другого сравнительного исследования было **утолщение базальной мембраны бронхов** как результат персистирующего воспаления [22]. Было

установлено, что для положительной динамики этого показателя ремоделирования бронхов необходим как минимум 3-месячный курс лечения высокими дозами ИГКС, хотя улучшение функциональных показателей наблюдалось через гораздо меньший временной промежуток. Подчеркивалось, что современные руководства при титровании дозы ориентируются только на оценку симптомов и показателей спирометрии, но преждевременное снижение дозы может привести к тому, что не полностью купированное воспаление будет и дальше способствовать повышению гиперреактивности бронхов и развитию процессов ремоделирования.

Малоизученным остается вклад нейтрофильного компонента в воспаление при БА. Существовавшие длительное время представления о том, что при БА доминирует эозинофильный биологический фенотип, были пересмотрены и показано преобладание смешанного фенотипа воспаления [23, 24], для лечения которого рекомендуется назначать комбинированную терапию ИГКС и β_2 -агонистами ДД [25, 26].

Нами было проведено пилотное исследование динамики уровня **нейтрофильной эластазы** (НЭ) в сыворотке крови у больных атопической БА тяжелого и среднетяжелого течения [27]. Уровень нейтрофильной эластазы свидетельствует не только об активности нейтрофильного компонента воспаления, но и о его хронизации. Все пациенты до включения в исследование имели подтвержденный диагноз БА: среднетяжелого течения – 13 человек (52%), тяжелого течения – 12 человек (48%), и получали базисную терапию ИГКС. У всех включенных в исследование пациентов с атопической БА неконтролируемого течения было выявлено достоверное повышение активности НЭ. Лечебный период длился 24 нед и включал 3 контрольных визита. В одной группе больные получали комбинированную терапию будесонидом/формотеролом (симбикорт Турбухалер) в дозе 160/4,5 мкг по 1 или 2 ингаляции дважды в день и тот же ингалятор по потребности (режим SMART). В другой группе пациентам назначали салметерол/флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск) в режиме стабильного дозирования по 50/250 мкг или 50/500 мкг по 1 ингаляции дважды в день (в зависимости от тяжести течения БА) и сальбутамол для купирования приступов.

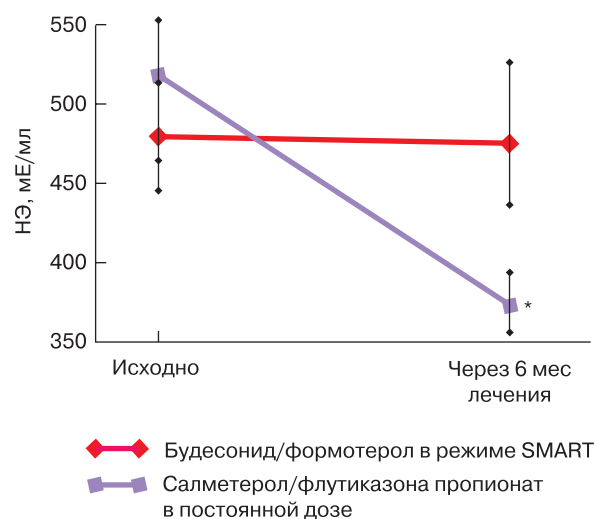
Мы не выявили существенных различий в клинико-функциональной эффективности данных комбинирован-

ных препаратов, применяемых с помощью различных терапевтических режимов у больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА. Однако независимо от улучшения клинко-функциональных показателей выраженное снижение активности НЭ было зафиксировано только при использовании противовоспалительной терапии ИГКС в режиме стабильного дозирования (Серетид Мультидиск), с применением доз, которые соответствовали тяжести течения заболевания (рисунок). Следует отметить, что даже при терапии постоянной дозой салметерола/флутиказона пропионата в течение 6 мес уровень активности НЭ не достиг значений, характерных для контрольной группы здоровых лиц, что подчеркивает необходимость дальнейшей терапии в том же режиме для купирования воспаления. По результатам исследования можно сделать предположение о большей противовоспалительной эффективности постоянной поддерживающей терапии стабильными дозами комбинированных препаратов, которую назначают в соответствии с тяжестью БА. Другой важный вывод касается необходимости комплексной оценки контроля БА, которая должна включать оценку не только клинических симптомов, но и маркеров воспаления в дыхательных путях.

Кроме комплексной клинической оценки эффективности противовоспалительной терапии еще одним перспективным направлением является использование маркеров воспаления в качестве ориентиров для подбора терапии и титрования дозы. В исследовании LOMA (Long Term Management of Asthma) сравнивали эффективность терапии, назначенной согласно международным руководствам, и терапии, изменявшейся в зависимости от клеточного состава индуцированной мокроты [8, 28]. При сопоставимой среднесуточной дозе ИГКС частота тяжелых обострений БА у пациентов второй группы была значительно ниже, чем в группе, где пациенты получали терапию согласно клиническим рекомендациям ($p = 0,04$). Более того, тяжесть обострений БА также снизилась, и большинство обострений было связано с неэозинофильным воспалением.

Похожие результаты были получены при использовании в качестве ориентира эффективности терапии неспецифической бронхиальной гиперреактивности [29]. Применялся ступенчатый подход к назначению терапии. Пациенты, получавшие лечение согласно уровню бронхиальной гиперреактивности (косвенного показателя интенсивности воспаления), достигали лучшего клинического контроля БА, чем те, у кого ступенчатый подход был основан на оценке симптомов.

Также предпринимаются попытки использования и других маркеров воспаления – эозинофильного катионного протеина [30], оксида азота в выдыхаемом воздухе [31] и др. Во всех перечисленных исследованиях было показано, что для коррекции воспаления при БА требуется не только правильно назначенный объем противовоспалительной терапии, но и более длительный период лечения,



Активность НЭ в сыворотке у больных БА при применении различных режимов комбинированной терапии.
* $p < 0,05$.

чем это необходимо для восстановления функциональных показателей и достижения клинических критериев контроля. Маловероятно, что при наличии симптомов заболевания правомерно говорить о контроле воспаления. Также известно, что развитие воспалительной реакции предшествует возможной потере клинко-функционального контроля, т.е. оценка воспаления может служить прогностическим фактором ухудшения состояния [32].

Таким образом, можно утверждать, что противовоспалительная терапия БА и по объему, и по длительности должна соответствовать в первую очередь воспалительному процессу, однако клинко-функциональные параметры при БА не отражают интенсивности воспаления. Вместе с тем пока неизвестен оптимальный с позиций объективности и низкой инвазивности комплекс методов, наиболее полно отражающий воспалительный статус при БА и позволяющий оценить эффективность проводимого лечения. Актуальность поиска таких методов и проведения дальнейших исследований в этой области респираторной медицины не вызывает сомнений: назначение адекватной воспалительному процессу терапии в достаточном объеме и с обоснованной продолжительностью позволит достигнуть и сохранить оптимальный уровень контроля заболевания у большего числа больных.

Список литературы

- GINA Report: Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2009 // <http://www.ginasthma.org>
- Gaga M. // Clin. Exp. Allergy. 2003. V. 33. P. 855.
- Fabbri L.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. № 5. P. S195.
- Van den Toorn L.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 162. P. 2107.
- Taylor D. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 545.
- Tillie-Leblond I. et al. // Allergy. 2009. V. 64. № 3. P. 354.
- Green R.H. et al. // Postgrad. Med. J. 2003. V. 79. P. 259.
- Green R.H. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1715.

9. Bateman E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
10. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
11. Woodcock A.A. et al. // Prim. Care Respir. J. 2007. V. 16. № 3. P. 155.
12. O'Byrne P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 129.
13. FitzGerald J.M. et al. // Clin. Ther. 2005. V. 27. № 4. P. 393.
14. Dahl R. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. Issue 7. P. 1152.
15. Kuna P. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2007. V. 61. P. 725.
16. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. № 20. P. 1405.
17. Bateman E.D. et al. // J. Asthma. 2007. V. 44. P. 667.
18. Lundback B. et al. // Respir. Med. 2009. V. 103. P. 348.
19. Черняк А.В. и др. // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001. № 5. С. 121.
20. Vignola A.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. № 6. P. 1041.
21. Pavord I.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. V. 123. № 5. P. 1083.
22. Ward C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 309.
23. Jatakanon A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1532.
24. Wensel S.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 3. P. 1001.
25. Barnes P.J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1532.
26. Cowan D.C. et al. // Thorax. 2010. V. 65. P. 384.
27. Фомина Д.С. и др. // Пульмонология. 2010. № 2. С. 82.
28. Lundback B. et al. // Allergy. 2007. V. 62. Issue 6. P. 611.
29. Sont J.K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 1043.
30. Sorkness C. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2002. V. 32. P. 1355.
31. Kharitonov S.A. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 196.
32. Jatakanon A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 64.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610