

Тяжелая бронхиальная астма

 Н.П. Княжеская

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

В последние годы в рамках Российского респираторного общества проведены эпидемиологические исследования, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества. Основываясь на этих данных, можно утверждать, что **бронхиальная астма** (БА) так же актуальна в России, как и в других странах Европы, а общее число больных БА в стране приближается к 7 млн. Значительную долю среди всех пациентов составляют больные с тяжелыми формами БА (около 18%, а среди находящихся на учете пациентов этот процент значительно выше).

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) ассоциирована с частыми жизнеугрожающими обострениями и достаточно высоким риском смерти, у большинства пациентов она приводит к инвалидизации. Значительные затраты на лечение ТБА, которые включают медикаментозное обеспечение, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, оплату длительных периодов нетрудоспособности.

Внедрение современной высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению качества медицинской помощи, однако у подавляющего большинства пациентов с ТБА симптомы недостаточно контролируются. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи. Обострение часто угрожает жизни больного ТБА. В России проблема тяжелых обострений стоит наиболее остро, так как в нашей стране часто диагноз БА впервые устанавливает врач «скорой помощи», оказывающий неотложную помощь пациенту.

Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы

Не все пациенты с трудно контролируемой БА имеют тяжелое течение болезни. Многие из них имеют легкое или среднетяжелое течение БА, но недостаточно правильно проводят назначенную терапию. Другие пациенты имеют сопутствующие заболевания, которые видоизменяют течение БА или даже имитируют ее. Поэтому перед постановкой диагноза ТБА следует, прежде всего, подтвердить наличие собственно БА, а также выявить и по возможности устранить провоцирующие факторы.

ТБА — гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы. Определение клинического фенотипа заболевания необходимо для лучшего понимания механизмов его развития и достижения максимального ответа на проводимое лечение.

Можно выделить **три основных фенотипа ТБА**:

- БА с частыми обострениями (нестабильная БА);
- БА с выраженной бронхиальной обструкцией (хроническая тяжелая БА);
- стероидорезистентная БА.

Термином «**нестабильная БА**» описываются больные БА с якобы хорошо подобранным лечением, но с внезапно возникающими тяжелыми обострениями. В основе нестабильной БА лежит феномен бронхиальной гиперреактивности.

Выделяют две формы нестабильной БА. Первая характеризуется высокой степенью вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне адекватного лечения. В клинической картине у таких больных преобладают симптомы внезапного обострения БА. Обострению заболевания предшеству-

ет большой перепад между показателями утренней и вечерней ПСВ, превышающий 20%. Эти изменения всегда должны настораживать врача, у таких больных проводимая терапия должна быть подвергнута тщательной ревизии.

Вторая клиническая форма нестабильной БА характеризуется внезапным развитием тяжелого обострения, хотя исходно больной получал индивидуально подобранное лечение с хорошим эффектом. Примером могут служить больные с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у которых при хорошем исходном состоянии может возникнуть тяжелейшее обострение БА после приема провоцирующего лекарства.

Термин “хроническая тяжелая БА” применяют в тех случаях, когда возникает необходимость назначать системные глюкокортикостероиды (ГКС), так как болезнь плохо контролируется ингаляционными ГКС (ИГКС). Критериями хронической ТБА являются постоянное наличие симптомов, частые ночные симптомы, ограничение физической активности из-за симптомов БА, а также низкие функциональные показатели: ПСВ или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\leq 60\%$ от должного уровня, суточный разброс ПСВ $>30\%$.

Стероидорезистентность — третий фенотип ТБА, для которого характерна резистентность стероидных рецепторов к ГКС, снижающая эффективность базисной терапии. Встречается примерно в 5% случаев.

Клиницистам давно известно, что пациенты с бронхиальной астмой по-разному отвечают на различные противоастматические препараты, особенно ГКС и другие противовоспалительные средства (в том числе антагонисты лейкотриеновых рецепторов). Большинство больных ТБА получают системные ГКС и/или высокие дозы ИГКС. Однако даже при таком мощном противовоспалительном лечении наблюдается вариабельность ответа на терапию. У части тя-

желых больных ответ на терапию оказывается измененным, т.е. хотя и имеется, но требует сверхвысоких доз ГКС. Такие больные окажутся стероидозависимыми. В других случаях даже высокие дозы ГКС дают минимальный эффект, или никак не влияют на состояние, или даже вызывают ухудшение. Эти пациенты могут оказаться действительно стероидорезистентными, и, вероятно, их меньшинство.

Различия в патологических изменениях между этими двумя подгруппами еще достаточно не изучены. Большинство исследований в области стероидорезистентности проводилось скорее у больных среднетяжелой БА, чем ТБА, и экстраполяция этих результатов часто затруднительна. Некоторые больные ТБА могут не реагировать улучшением на базисную терапию ИГКС, но отвечать на терапию ГКС в период обострения. Различия в ответе на терапию ГКС в острой и хронической ситуациях еще не изучены.

Различный ответ на ГКС предполагает неоднородность воспалительного процесса при БА. Снижение эффективности ГКС при ТБА связывают с изменениями спектра клеток воспаления, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей. Эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественной миграции нейтрофилов, что оказывает влияние на биологические эффекты ГКС.

Таким образом, ТБА не является однородным понятием, а объединяет целый ряд синдромов, отражающих степень тяжести болезни, снижение эффективности лекарственных препаратов (вплоть до парадоксального действия) и риск жизнеугрожающих обострений.

Факторы, способствующие формированию тяжелой бронхиальной астмы

Большой интерес представляет изучение причинных факторов, способных привести к тяжелым обострениям БА и предрас-

полагающих к неконтролируемому течению болезни.

В 15–20% случаев причиной тяжелого течения БА является **неправильная тактика врача** — неверная оценка тяжести БА из-за недооценки симптомов и/или недостаточный объем противовоспалительной терапии. С врачебными ошибками может быть связано и формирование ятрогенной стероидозависимости. Перенесенные тяжелые обострения БА следует считать фактором формирования тяжелой БА — если пациент перенес тяжелое обострение БА, то он должен быть оценен врачом как тяжелый больной и получать терапию соответствующей степени.

Наиболее часто приводят к формированию тяжелого течения БА инфекционные заболевания дыхательных путей, особенно вирусные. Если в норме иммунологический ответ на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) заключается в повышенной продукции γ -интерферона (при активации Th1-лимфоцитов), то у атопиков вследствие высокой поляризации Th2-лимфоцитов усиливается продукция интерлейкина-4 и -5. Таким образом, в основе возникновения у больных БА обострения при ОРВИ лежат иммунологические закономерности.

Обострение БА происходит на 3–5-й день от начала ОРВИ, у некоторой части больных оно протекает тяжело. Наиболее часто к обострению БА приводят коронавирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа. Если учесть значительную частоту ОРВИ в течение года, то становится понятным значение этих заболеваний в возникновении обострений БА.

Обсуждается также роль в генезе ТБА персистенции респираторных вирусов, вирусных и бактериальных инфекций придаточных пазух носа, хламидийной и микоплазменной инфекции.

Определенные **лекарственные препараты** могут приводить к тяжелым обострениям

БА, в первую очередь это касается ацетилсалициловой кислоты и других НПВП. У больных БА, имеющих такие сопутствующие проявления, как полипозные разрастания в полости носа, отеки Квинке, уртикарные высыпания, всегда следует соблюдать осторожность при назначении НПВП. Среди больных аспириновой БА наиболее высок процент смертельных исходов, что связывают с неосторожным назначением НПВП врачами разных специальностей. При аспириновой БА больным часто рекомендуют прием системных ГКС, а в последнее время стали назначать антагонисты лейкотриеновых рецепторов, что значительно улучшило прогноз при непереносимости НПВП.

В кардиологической практике широко применяются β -блокаторы. Эти препараты относятся к числу бронхоконстрикторов, поэтому они противопоказаны больным БА. В практике встречаются больные с ишемической болезнью сердца или артериальной гипертензией, которые длительное время успешно лечатся β -блокаторами, однако после перенесенного вирусного заболевания их прием начинает провоцировать бронхоспазм. Другая распространенная группа препаратов, назначаемых кардиологическим больным, — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Они очень часто (более чем в 30% случаев) вызывают кашель, а у 4% пациентов — обострение БА. Необходимо отметить, что антагонисты рецепторов ангиотензина не провоцируют возникновение кашля и обострения БА.

Фактором риска развития ТБА может быть чрезмерное использование β_2 -агонистов короткого действия. Данные исследований подтверждают, что применение более двух баллончиков β_2 -агонистов короткого действия по потребности в месяц повышает риск летального исхода.

На возникновение тяжелого течения БА большое влияние оказывают **факторы внешней среды**. Среди поллютантов с выра-

женным бронхоконстриктивным действием числятся двуокиси серы и азота, озон, сажа. Повреждающее действие на дыхательные пути аллергенов потенцируется при одновременном воздействии поллютантов. Табачный дым вызывает выраженное нарушение мукоцилиарного клиренса, а некоторые его компоненты выступают в качестве аллергенов, вызывая сенсibilизацию. До 15% случаев БА могут быть связаны с профессиональным контактом с аллергеном, хотя в повседневной практике этот факт распознается редко.

В случаях ТБА необходим тщательный контроль всех возможных триггеров, в том числе и аллергенов. Нераспознанный причинно-значимый фактор может не только провоцировать обострения, но и привести к неконтролируемому течению БА. Например, грибок *Alternaria* является одним из аллергенов, гиперчувствительность к которому ассоциирована с тяжелой и фатальной БА.

Распространенной проблемой среди пациентов с бронхиальной астмой служит **гастроэзофагеальный рефлюкс**. По ряду сообщений, у детей со среднетяжелой и тяжелой БА он встречается в 60% случаев. Отмечено улучшение течения БА при эффективном лечении рефлюкса H_2 -блокаторами.

По некоторым данным, у части пациентов причиной ТБА может быть **повышенный метаболизм лейкотриенов**. Нельзя исключить и наличие **генетической предрасположенности** к формированию ТБА.

Итак, тяжелая БА характеризуется высокой степенью гиперреактивности дыхательных путей, выраженной бронхиальной обструкцией и резким снижением клинической эффективности бронхорасширяющих препаратов. Все составляющие тяжелого течения БА сопряжены с воспалительным процессом в дыхательных путях. Установлено, что высокое сопротивление дыхательных путей находится в прямой корреляции

онной зависимости от степени аккумуляции воспалительных клеток в стенке бронхов.

Среди потенциальных причин плохого контроля БА — отягощающие эффекты нелеченных сопутствующих заболеваний. Пациентам с ТБА, возможно, следует провести компьютерную томографию пазух носа и мониторинг рН пищевода даже при отсутствии типичных симптомов синусита или гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку всё увеличивающееся количество клинических наблюдений свидетельствует, что лечение этих заболеваний может улучшить контроль БА.

Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания, для установления диагноза большое значение имеет изучение **аллергологического статуса**. При этом длительность терапии ингаляционными или системными ГКС не является препятствием для проведения аллергологического обследования. Наиболее часто используются скарификационные, уколочные и внутрикожные тесты. Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Альтернативой или дополнением к ним может служить исследование специфических иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови. Эозинофилия крови и мокроты также может свидетельствовать об аллергическом процессе.

Проблема **эозинофилии** является ключевой в оценке диагноза БА. Если БА сопровождается высокой эозинофилией крови (>12%), то следует расширить обследование с целью исключить наличие легочного васкулита или других системных заболеваний, а также решить вопрос, нет ли у больного БА грибковой сенсibilизации или паразитоза. У лиц с эозинофилией, утолщением базальной мембраны бронхов по данным биопсии и сниженным отношением форсированной жизненной емкости легких к жизненной емкости легких повышен риск неблагоприятного исхода.

Особый фенотип составляет подгруппа пациентов с atopической тяжелой БА и IgE-опосредованным ответом (в том числе принимающих системные ГКС). У таких пациентов была показана эффективность терапии анти-IgE моноклональными антителами, которая позволяет снизить поддерживающие дозы ингаляционных или пероральных ГКС.

Анти-IgE моноклональные антитела

Анти-IgE моноклональные антитела — наиболее перспективный метод лечения atopической тяжелой БА. **Омализумаб (Ксолар)** — это инновационный препарат, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела с блокирующим действием на IgE. Основным показанием для применения омализумаба служит atopическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, недостаточно контролируемая применением ИГКС у взрослых и детей с возраста 12 лет. Ксолар назначается в виде подкожных инъекций 1 или 2 раза в месяц. Режим дозирования подбирается индивидуально в зависимости от уровня IgE (уровень IgE должен находиться в диапазоне от 30 до 700 МЕ/л) и массы тела пациента. Ксолар показан в качестве дополнительной терапии для улучшения контроля БА у пациентов с персистирующей atopической БА и положительными тестами на круглогодичные аэроаллергены (кожными или *in vitro*); сниженной функцией внешнего дыхания ($ОФВ_1 < 80\%$ от должного), а также частыми дневными или ночными симптомами и документированными частыми тяжелыми обострениями БА, несмотря на базисную терапию комбинацией высоких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия.

Высокая эффективность и безопасность омализумаба (Ксолара), в первую очередь у больных тяжелой БА, была продемонстрирована в 7 международных контролируемых клинических исследованиях, в которых

Ксолар или плацебо добавляли к стандартной базисной терапии. Применение омализумаба привело к достоверному снижению потребности в ИГКС и пероральных ГКС, а также к снижению частоты обострений БА по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Дополнительным преимуществом омализумаба (Ксолара) является существенное улучшение качества жизни больных ТБА, у которых малоэффективны другие методы лечения. Полученные результаты явились основанием для включения Ксолара в перечень лекарственных средств, рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения для лечения тяжелой БА.

Добавление омализумаба к терапии больных ТБА значимо влияет на ряд важных фармакоэкономических показателей, уменьшая риск обострений, в том числе тяжелых (на 50%), количество внеплановых визитов к врачу и обращений за экстренной медицинской помощью (на 44%), а также число госпитализаций. Так, в одном из клинических исследований в течение года был госпитализирован каждый четвертый пациент, получавший традиционное лечение, и только каждый восьмой больной, находившийся на терапии омализумабом.

Внедрение Ксолара (омализумаба) в практику российского здравоохранения позволит значительно повысить качество помощи больным неконтролируемой atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Подкожное введение Ксолара эффективно подавляет ранний и поздний бронхоспастический ответ на провокацию аллергеном. У пациентов с хронической тяжелой БА, которым требуются высокие дозы ИГКС или пероральные ГКС, лечение Ксоларом позволяет снизить частоту обострений БА, улучшить контроль заболевания, а также уменьшить поддерживающую дозу ГКС или полностью их отменить. Анти-IgE терапия также улучшает течение сопутствующих IgE-опосредованных заболеваний, таких как аллергический ринит и

пищевая аллергия. Поскольку затраты на лечение тяжелой формы БА достигают 80% от общих затрат, обусловленных этим заболеванием, применение Ксолара может уменьшить использование ресурсов здравоохранения и экономическое бремя этой тяжелой патологии.

Итак, в группе больных тяжелой БА следует выделять фенотип **тяжелой атопической БА**, т.е. пациентов, у которых БА представляет собой неадекватно контролируемое тяжелое персистирующее аллергическое (IgE-опосредованное) заболевание. Лечение омализумабом показано только больным с доказанной IgE-опосредованной БА в качестве дополнения к терапии средними или высокими дозами ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (а также другими препаратами для контроля БА на 5-й ступени терапии согласно рекомендациям GINA 2006).

Заключение

Тяжелая БА представляет собой одну из самых сложных проблем современной пульмонологии. Все больные ТБА нуждаются в особом внимании врача как группа высокого риска, а гетерогенность ТБА требует проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Ведение больных ТБА предполагает комплексную терапию и применение высоких доз лекарственных препаратов. Несмотря на проводимое лечение различными группами лекарственных препаратов, у многих пациентов с тяжелой БА невозможно достичь контроля болезни. Этот факт требует поиска и внедрения новых эффективных путей лечения этого заболевания.

Рекомендуемая литература

Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12. С. 482–486.
Ayres J.G., Jyothish D., Ninan T. Brittle asthma // Paediatr. Respir. Rev. 2004. V. 5. P. 40–44.

Barnes K.C., Neely J.D., Duffy D.L. et al. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: Evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations // Genomics. 1996. V. 37. P. 41–50.
Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids for asthma // N. Engl. Med. 1995. V. 332. P. 868–875.
Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836–844.
Beasley R., Crane J., Lai C.K., Pearce N. Prevalence and etiology of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. P. S466–S472.
Bel E.H. Severe asthma // Breath. 2006. V. 3. № 2. P. 129–139.
Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // Allergy. 2005. V. 60. P. 302–308.
Burrows B., Martinez F.D., Holonen M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // N. Engl. J. Med. 1989. V. 320. P. 271–277.
Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al. Airways remodelling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease // Chest. 1997. V. 111. P. 852–857.
Cruz A.A., Lima F., Sarinho E. et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // Clin. Exp. Allergy. 2007. V. 37. P. 197–207.
Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // Amer. Rev. Respir. Dis. 1987. V. 136. P. 985–998.
Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy. 2005. V. 60. P. 309–316.
Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // Allergy. 2004. V. 59. P. 469–478.
Pearce N., Beasley R., Crane J. et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic // Lancet. 1995. V. 345. P. 41–44.