

Н.М. НЕНАШЕВА, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РЕАЛЬНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Настоящая статья посвящена современному пониманию тяжелой бронхиальной астмы, подходам к ее верификации, выявленным фенотипам и эндотипам тяжелой астмы.

Рассматриваются существующие возможности терапии этой формы заболевания, а также наиболее изученные варианты будущего лечения тяжелой астмы.

Ключевые слова: тяжелая астма, фенотипы, эндотипы, омализумаб, тiotропия бромид, ингибиторы Th2-цитокинов

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное по природе и вариабельное по течению заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп во всем мире. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако существует не очень большая (5–10%) часть больных [1], которые имеют т. н. трудную БА. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно трудная, тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом.

Термины «трудная для лечения» и «тяжелая БА» часто используются как синонимы, однако не все пациенты с астмой, трудно поддающейся лечению, имеют тяжелую БА. В случае неконтролируемых симптомов, частых обострений БА, персистирующей фиксированной обструкции, несмотря на максимальную стандартную терапию, необходимо ответить на следующие вопросы:

- Действительно ли пациент имеет БА?
- Устранены ли (или минимизированы) все возможные триггеры?

- Учтены ли все коморбидные состояния?
- Привержен ли пациент назначенному лечению и правильная ли у него техника ингаляции?

И только при утвердительном ответе на все вышеозначенные вопросы можно думать о тяжелой БА у пациента, ибо систематизированная оценка больных с «трудной» БА зачастую выявляет альтернативные диагнозы, коморбидные состояния, плохую приверженность лечению и неадекватную терапию.

■ СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ранние рекомендации Европейского респираторного общества (ERS) [2] и Американского торакального общества (ATS) [3] предлагали применять термин «тяжелая БА» для тех пациентов, которые имеют рефрактерную, неконтролируемую БА, несмотря на всесторонний пересмотр диагноза и лечения, и длительный период наблюдения (по крайней мере, 6 мес.) врачом-специалистом по БА. В 1999 г. ERS определило тяжелую БА как БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) с или без системных ГКС (неконтролируемая = персистирующие симптомы или повторяющиеся обострения) [2]. В 2000 г. ATS, используя то же определение тяжелой БА, представило главные и второстепенные признаки рефрактерной БА (табл. 1) [3].

За последние 10 лет было проведено несколько крупных клинических исследований по изучению

Таблица 1. Главные и второстепенные критерии тяжелой БА

Главные	■ Использование пероральных ГКС $\geq 50\%$ времени ■ Продолжительное использование высоких доз ИГКС (≥ 1 200 мкг/сут БДП или эквивалент)
Второстепенные	■ Потребность в ежедневном лечении ДДБА теофиллинами или антилейкотриеновыми препаратами ■ Ежедневные симптомы БА, требующие применения бронхолитических препаратов ■ Персистирующая бронхиальная обструкция ($ОФВ_1 < 80\%$), дневная вариабельность ПСВ $> 20\%$ ■ ≥ 1 случая потребности в неотложной помощи по причине БА за последний год ■ ≥ 3 курсов пероральных ГКС за последний год ■ Быстрое ухудшение при уменьшении дозы пероральных ГКС или ИГКС на $\leq 25\%$ ■ Угрожающее жизни обострение БА в анамнезе

Примечание. По крайней мере один главный и два или больше второстепенных критериев необходимы для диагноза рефрактерной БА. Обозначения: БДП – беклометазона пропионат, ГКС – глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

тяжелой БА, в частности европейское исследование ENFUMOSA [4] и американское исследование TENOR [5]. Результаты этих исследований позволили лучше охарактеризовать этих пациентов и послужили основой для унифицированного определения тяжелой БА, предложенного группой мировых экспертов по инициативе ВОЗ в 2009 г [1]. Это определение тяжелой БА основывается не только на определении уровня клинического контроля и получаемой терапии, но также на определении ответа на терапию и оценке будущего риска. Соответственно данному подходу выделяется три типа тяжелой БА:

- Нелеченая тяжелая БА.
- БА, трудно поддающаяся лечению вследствие плохой приверженности лечению или неадекватной терапии (или коморбидностей).
- Резистентная тяжелая БА:
 - БА, контроль которой может поддерживаться только на максимально высоком уровне терапии.
 - БА, контроль которой не достигается, несмотря на максимально высокий уровень терапии: рефрактерная БА и ГКС-резистентная БА.

На рисунке 1 представлен алгоритм определения тяжелой и трудно поддающейся терапии БА, предложенный в этом же документе [1].

Таким образом, истинно тяжелая БА – это та астма, контроль которой может быть достигнут только на максимально высоком уровне терапии, т. е. лечения, соответствующем 4-й или даже 5-й ступени терапии БА по GINA (Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА), или не

Рисунок 1. Алгоритм определения тяжелой и трудно поддающейся терапии БА

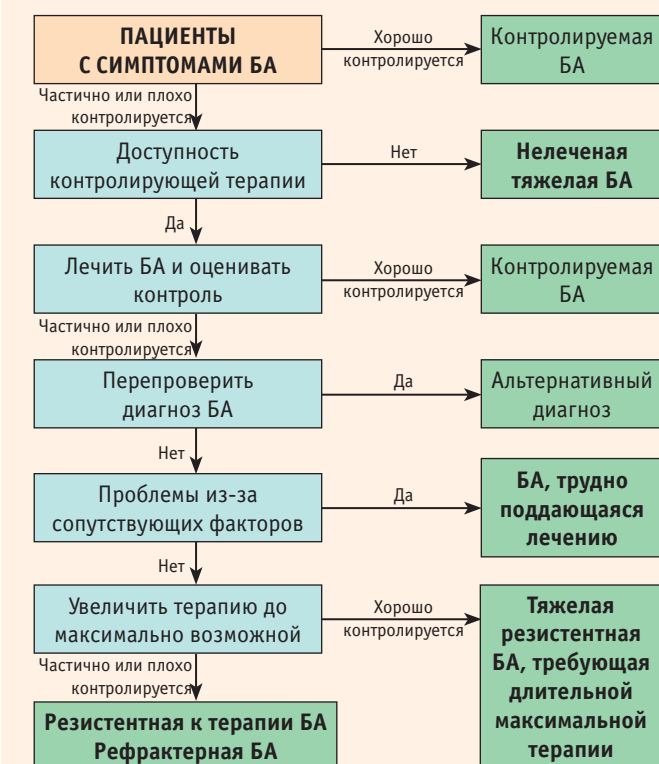


Таблица 2. Ступенчатая терапия БА по GINA, 2012

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β_2 -агонисты короткого действия по потребности				
Нет	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты	АнтиIgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения		

Варианты поддерживающей терапии

достигается, несмотря на максимально возможный уровень терапии (табл. 2) [6]. При этом важным условием верификации тяжелой БА является исключение низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

ФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Тяжелая БА, как, впрочем, и вся БА, неоднородна. Среди пациентов с тяжелой БА можно выделить больных с частыми, остро развивающимися обострениями; больных с фиксированной персистирующей обструкцией бронхов (ОФВ₁ < 75% после максимальной бронходилатации), несмотря на традиционную противоастматическую терапию; пациентов резистентных к ГКС-препаратам. Анализ неинвазивных маркеров воспаления (клеточный состав индуцированной мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex)) у этой категории больных позволяет говорить о различных биологических фенотипах тяжелой БА: эозинофильном, нейтрофильном и малогранулоцитарном. Фенотипы, определяемые типом воспаления, выявляются на основании процентного содержания клеток в индуцированной мокроте. При эозинофильном фенотипе – эози-

нофилов > 3%, при нейтрофильном – нейтрофилов > 61%, при малогранулоцитарном – эозинофилы и нейтрофилы обнаруживаются в нормальном процентном содержании [7].

Идентификация фенотипов БА с помощью кластерного анализа, проведенная в нескольких исследованиях за последнее время, также позволяет выделить несколько фенотипов тяжелой БА [8–10]. Например, ранняя атопическая БА, характеризующаяся тяжелым течением изначально, или поздняя БА с выраженным эозинофильным воспалением и высоким риском развития тяжелых обострений, или поздняя БА, ассоциированная с ожирением (табл. 3).

Таблица 3. Фенотипы тяжелой БА

Клинические фенотипы

- С частыми тяжелыми обострениями
- С персистирующей фиксированной обструкцией
- ГКС-резистентная БА

Фенотипы, определяемые типом воспаления

- Эозинофильная
- Нейтрофильная
- Малогранулоцитарная

Фенотипы, выявленные на основании кластерного анализа

- Ранняя атопическая БА
- Поздняя БА с выраженным эозинофильным воспалением
- Поздняя БА, ассоциированная с ожирением

Вместе с тем все эти фенотипы, выделенные на основании кластерного анализа или клинических/биологических характеристик, не отражают патофизиологического механизма, приводящего к их формированию, тогда как знание этого механизма позволит создавать и проводить патогенетическую целевую терапию БА. Выявление патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или т. н. эндотипов БА, является самой насущной задачей в оптимизации терапии тяжелой БА [11]. Согласно определению Anderson G.P., эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [12]. Один эндотип БА может включать несколько фенотипов и специфический фенотип

может присутствовать в нескольких эндотипах. В недавней публикации Wenzel S. была представлена интегральная характеристика эндотипов тяжелой БА (табл. 4) [11].

Характеристика эндотипов БА была дана в консенсусе PRACTALL (PRACTical ALLergy), созданном европейскими и американскими экспертами [13]. Было предложено 6 эндотипов БА, 4 из которых имеют отношение к тяжелой БА и совпадают с предложенными S. Wenzel: тяжелая аллергическая БА; поздняя БА с персистирующей эозинофилией; респираторные заболевания, обострения которых связаны с аспирином (аспириновая триада); аллергические бронхолегочные микозы. И хотя в большинстве случаев истинный патофизиологический механизм этих эндотипов малопонятен, а некото-

Таблица 4. Эндотипы тяжелой БА (адаптировано из 11)

Эндотипы	История развития	Клиническая характеристика	Генетика	Патобиология	Биомаркеры	Ответ на лечение
Ранняя аллергическая БА	Дебют в детстве, тяжелое персистирующее течение	Сенсибилизация к аэроаллергенам с проявлениями других аллергических болезней	17q12-21 Th2-воспаление	Th2-цитокины, эозинофилы менее явны при тяжелой БА	NOex, специфический IgE, периостин	Небольшой ответ на ГКС/Th2-блокаторы; менее явный при тяжелой БА
Поздняя БА с персистирующей эозинофилией	Дебют во взрослом возрасте; персистенция и прогресс неизвестны	Часто тяжелый синусит, назальные полипы, аспириновая триада	Цис-ЛН-механизм, HLA	Эозинофилия крови и легких, несмотря на ГКС, ИЛ-5, цис-ЛН-механизм	Эозинофилия мокроты (не специфична для этого эндотипа)	АнтиTh2/ИЛ-5; антилейкотриеновые препараты
Аллергический бронхолегочный микоз	Дебют во взрослом возрасте, персистенция, но прогресс неизвестен	Кашель/мокрота, центральные бронхоэктазы	CFTR	Эозинофилия крови и легких, реакции приобретенного иммунитета	IgE и IgG, специфичные к грибам	ГКС, противогрибковые препараты и, возможно, антиIgE

Фенотипы БА, которые могут быть эндотипами

Поздняя БА у пациентов с ожирением (преимущественно женщины)	Очень поздний дебют, персистенция и прогресс неизвестны	Выраженные симптомы, менее выражена бронхиальная обструкция; немного тяжелых обострений, связанных с гормонами	Неизвестно	Противоречивые данные	Неизвестно	Нет данных о целевой терапии, но отмечается сниженный ответ на ГКС
Нейтрофильная БА	Неизвестно	Фиксированная бронхиальная обструкция, несколько других определенных клинических характеристик	Неизвестно	Нейтрофилы, возможно повышение активации реакций врожденного иммунитета	Неизвестно	Возможен ответ на макролидные антибиотики

Примечание. Th2 – Т-лимфоциты хелперы второго типа; ГКС – глюкокортикостероиды; ИЛ – интерлейкины; цис-ЛН – цистеиниловые лейкотриены; HLA – человеческий лейкоцитарный антиген; CFTR – муковисцидозный ген трансмембранной проводимости.

рые характеристики, предложенные для описания патофизиологического механизма, совпадают с характеристиками, присущими фенотипу БА, тем не менее этот подход может в последующем способствовать определению молекулярных основ эндотипов тяжелой БА и совершенствованию патогенетической терапии.

■ Истинно тяжелая БА – это та астма, контроль которой может быть достигнут только на максимально высоком уровне терапии, т. е. лечении, соответствующем 4-й или даже 5-й ступени терапии БА по GINA (Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА), или не достигается, несмотря на максимально возможный уровень терапии

■ СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Довольно большое количество молекул и лекарственных препаратов изучаются в настоящее время в качестве противоастматических средств для терапии тяжелой БА, однако не так много лекарственных препаратов доступно для реальной клинической практики. Согласно международным рекомендациям, терапия, одобренная на 4-й и 5-й ступенях (табл. 2), включает применение средних или высоких доз ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и/или антилейкотриеновыми препаратами и теофиллином замедленного высвобождения, системные ГКС и единственный биологический препарат, одобренный в настоящее время для клинического применения, гуманизированные антитела против IgE (омализумаб).

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)

ИГКС составляют основу базисной терапии персистирующей БА, обеспечивающей длительный контроль заболеваний. При тяжелой БА рекомендуются высокие, а иногда ультравысокие (>2 000 мкг

флутиказона пропионата или эквивалентные дозы других ИГКС) дозы ИГКС. Однако проведенные исследования не продемонстрировали преимуществ таких высоких дозировок в отношении эффективности терапии [14], зато существуют обширные доказательства роста нежелательных побочных эффектов, как локальных, так и системных, с увеличением дозы ИГКС [15, 16]. Поэтому более приемлемой является стратегия добавления к ИГКС препаратов другого класса (ДДБА, антилейкотриеновых препаратов или теофиллина замедленного высвобождения), что зачастую позволяет достичь контроль даже тяжелой БА, не применяя сверхвысокие дозы ИГКС.

Практически все существующие молекулы ИГКС доступны и применяются в нашей стране: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фуруат. Два последних (циклесонид и мометазона фуруат) являются наиболее современными ИГКС, обладающими высокой эффективностью при благоприятном профиле безопасности при персистирующей, в т. ч. тяжелой, БА [17–19]. Особенность молекулы циклесонида заключается в том, что она неактивна, т. е. является пролекарством и активируется в фармакологически активный метаболит – дезциклесонид эстеразами легких, что позволяет избежать как локальных, так и системных побочных эффектов [20], тем самым делая возможным применение высоких доз у больных тяжелой БА. Мометазона фуруат обладает самой высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору при сравнении с другими ИГКС, что обуславливает выраженный противовоспалительный эффект препарата при низкой свободной концентрации в плазме крови за счет 98%-ного связывания с альбумином [21]. Фармакологические и фармакокинетические свойства мометазона фуруата предполагают возможность и эффективность применения высоких доз у больных тяжелой БА.

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)

Два ДДБА одобрены для лечения БА: сальметерол и формотерол. Длительность их бронхолитического эффекта составляет 12 ч в отличие от ультра

ДДБА – индакатерола, продолжительность эффекта которого составляет 24 ч, но его применение одобрено только при ХОБЛ. Важно то, что монотерапия ДДБА категорически не применяется при БА из-за риска развития тяжелых жизнеугрожающих обострений БА вследствие активации персистирующего неконтролируемого воспаления [22]. Поэтому ДДБА применяют только в комбинации с ИГКС.

Комбинированные препараты ИГКС + ДДБА

Эффективность комбинированной терапии ИГКС и ДДБА среднетяжелой и тяжелой БА доказана многочисленными обширными рандомизированными клиническими исследованиями. Применение комбинации ИГКС и ДДБА снижает риск тяжелых обострений БА и способствует лучшему контролю заболевания [23–26]. Комбинация ИГКС и ДДБА положительно влияет на соотношение «эффективность – безопасность», ибо практически в два раза увеличивает клиническое действие ГКС без увеличения частоты нежелательных побочных эффектов, что особенно убедительно показано для подростков и взрослых, страдающих персистирующей БА [27].

■ При тяжелой БА приемлемой является стратегия добавления к ИГКС препаратов другого класса (ДДБА, антилейкотриеновых препаратов или теофиллина замедленного высвобождения), что зачастую позволяет достичь контроль даже тяжелой БА, не применяя сверхвысокие дозы ИГКС

В нашей стране доступно абсолютное большинство существующих фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА: флутиказона пропионат/сальметерол (ФП/САЛ), будесонид/формотерол (БУД/ФОР), беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/ФОР) и новый препарат мометазона фураат/формотерол (МФ/ФОР). Кроме фиксированных комбинаций, доступна свободная комбинация будесонида и формотерола. Подавляющее большинство пациентов с тяжелой БА получают базисную постоянную терапию этими комбинированными препара-

тами, к которым при необходимости добавляют антагонисты лейкотриеновых рецепторов, системные ГКС или омализумаб.

Антилейкотриеновые препараты

Наиболее изученными и широко применяемыми препаратами из этой группы являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст). Монтелукаст давно и успешно применяется в нашей стране для лечения БА и аллергического ринита у детей и взрослых. Вместе с тем клинических исследований по изучению эффективности этих препаратов при тяжелой БА очень немного. В одном небольшом рандомизированном исследовании не было отмечено значимого позитивного эффекта антагониста ЛТ-рецепторов у больных тяжелой БА, получавших ИГКС и ДДБА [28]. Возможно, необходимы более высокие дозы антилейкотриеновых препаратов [29], либо, что более вероятно, требуется стратификация больных и определение пациентов с БА, в патогенезе которой цис-ЛН доминируют. У больных аспириновой тяжелой БА и поздней БА, ассоциированной с ожирением, скорее всего, возможно ожидать эффект аддитивной терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов. К сожалению, отсутствуют рандомизированные исследования по эффективности антилейкотриеновых препаратов при данных фенотипах БА, в т. ч. тяжелой.

АнтиIgE-терапия (омализумаб)

Моноклональные антитела против IgE (омализумаб), по сути, являются единственным видом терапии, одобренным именно для лечения тяжелой аллергической БА. Омализумаб, связываясь с Fc-фрагментом IgE, препятствует таким образом активации высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεRI) на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках, а также низкоаффинных рецепторов к IgE (FcεRII), экспрессированных на иммунных и воспалительных клетках, таких как макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы. Таким образом, связывая молекулы свободно циркулирующего IgE, омализумаб снижает экспрессию специфических, прежде всего высокоаффинных, рецепторов к IgE на

воспалительных клетках, тем самым предотвращая их активацию и развитие ранней и поздней фаз аллергической реакции.

Эффективность омализумаба при тяжелой аллергической БА продемонстрирована в целом ряде обширных рандомизированных клинических исследований [30–35]. Во всех исследованиях показано снижение (на 19–58%) частоты тяжелых обострений БА, улучшение качества жизни пациентов, снижение гормональной нагрузки за счет уменьшения дозы кортикостероидных препаратов, уменьшение симптомов и потребности в скорпомощных препаратах. Омализумаб, как правило, хорошо переносится, и частота побочных эффектов на омализумаб не отличается от плацебо. Однако в нескольких исследованиях зарегистрирована анафилактическая реакция, развившаяся в ответ на инъекцию омализумаба [33, 36], что обуславливает необходимость проведения терапии подготовленным персоналом в условиях медицинского учреждения.

Терапия омализумабом в настоящее время показана взрослым больным и детям с 6 лет, страдающим тяжелой IgE-обусловленной аллергической БА, неконтролируемой высокими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА, и имеющим уровень общего IgE в сыворотке от 30 до 1 500 МЕ/мл до начала терапии.

■ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Фармакотерапия

Глюкокортикостероиды

Создание т. н. диссоциированных ГКС, в которых сохраняется противовоспалительная активность и отсутствуют побочные эффекты, позволит применять эти препараты в высоких дозах и даже per os без риска развития осложнений. Теоретическим обоснованием создания таких стероидов является то, что побочные эффекты ГКС опосредуются трансактивацией и связыванием ГК-рецепторов с ДНК (геномный эффект), тогда как противовоспалительный эффект преимущественно обусловлен транскрепрессией транскрипционных факторов, т. е. внегеномным эффектом [37]. Поэтому создание селективного агониста ГК-рецептора (ZK 216348), индуцирующего

преимущественно транскрепессию с отсутствием или минимальным влиянием на трансактивацию, может позволить безопасное применение высоких доз препарата [38]. В стадии клинических разработок находятся нестероидные селективные активаторы ГК-рецепторов [39].

■ Комбинация ИГКС и ДДБА положительно влияет на соотношение «эффективность – безопасность», ибо практически в два раза увеличивает клиническое действие ГКС без увеличения частоты нежелательных побочных эффектов, что особенно убедительно показано для подростков и взрослых, страдающих персистирующей БА

ДДБА и комбинация ИГКС/ДДБА

Несколько новых ультраДДБА, включая уже применяющийся при ХОБЛ индакатерол, исследуются в отношении эффективности при БА: кармотерол (carmoterol), вилантерол (vilanterol), олодатерол (olodaterol), прежде всего в составе комбинированных с ИГКС препаратов. Такие фиксированные комбинации, как флутиказона фураат/вилантерол и мометазона фураат/индакатерол для однократного применения в день, активно изучаются в клинических исследованиях для терапии персистирующей БА различной степени тяжести [40].

Антихолинергические препараты длительного действия (тиотропия бромид)

Антихолинергические (антимускариновые) препараты короткого действия (ипратропия бромид и окситропия бромид) применяются в качестве бронхолитических средств у больных БА, как правило, в случаях непереносимости β₂-агонистов либо в комбинации с короткодействующими β₂-агонистами. Последняя комбинация особенно эффективна при обострении БА.

Тиотропия бромид является антихолинергическим препаратом длительного (24 ч) действия и одним из основных бронхолитических препаратов

в терапии ХОБЛ. На сегодняшний день тиотропий не одобрен для лечения БА. Однако за последние несколько лет было проведено несколько рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности тиотропия бромид при БА (табл. 5). Обоснованием для их проведения являлись результаты *in vitro*-исследований и испытаний на животных, продемонстрировавшие бронхолитический и противовоспалительный эффект тиотропия, причем последний как в отношении эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления [41].

Как видно из таблицы 5, добавление тиотропия бромид (ТИО) к ИГКС и ДДБА у больных тяжелой неконтролируемой БА приводит к улучшению функции легких и снижению риска обострений при благоприятном профиле безопасности. У пациентов с Arg16/Arg16-генотипом β_2 -адренорецептора (ген ADRB2), которые имеют сниженный ответ на β_2 -агонисты, применение тиотропия один раз в день оказалось не менее эффективным, чем применение салметерола (САЛ) 2 раза в день.

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют, что добавление тиотропия бромид к терапии ИГКС и ДДБА у

больных тяжелой неконтролируемой БА может быть эффективной стратегией, особенно у пожилых пациентов; пациентов, страдающих одновременно БА и ХОБЛ; у больных с персистирующей фиксированной обструкцией, а также у курящих больных.

Ингибиторы Th2-цитокинов

Несколько основных цитокинов Th2-профиля активно изучаются в качестве цели терапии при резистентной тяжелой БА: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13.

ИЛ-5 – ключевой цитокин, определяющий эозинофильное воспаление при БА, уровень которого коррелирует с активностью воспаления и тяжестью БА [42]. Эффективность гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб) была изучена в нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [43–47], оценивавших влияние меполизумаба на эозинофилию крови и легких, частоту обострений БА, функцию легких, контроль БА и качество жизни больных. Во всех исследованиях отмечено значимое уменьшение эозинофилии крови и числа эозинофилов в мокроте, однако клинические эффекты оказались не столь выражены и однозначны.

Таблица 5. Исследования по изучению эффективности тиотропия бромид при бронхиальной астме

Исследование	Характеристика пациентов	Основные результаты
Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Allergy, 2009;64:778-783	138 больных тяжелой БА со сниженной функцией легких на традиционной терапии	30% больных ответили на ТИО Arg16Gly в ADRB2 может быть предиктором ответа на ТИО
Peters SP, Kunselman SJ, Ictovic N, et al. N. Engl. J. Med., 2010;363:1715-1726	210 больных БА, симптомы которых не контролировались низкими дозами ИГКС	ТИО улучшил симптомы и легочную функцию у пациентов с неадекватным контролем БА Эффективность ТИО была эквивалентна эффективности САЛ
Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. J. Allergy. Clin. Immunol., 2011;128:308-314.	107 больных с тяжелой персистирующей БА	Добавление ТИО 1 раз в день к терапии высокими дозами ИГКС + ДДБА значительно улучшает легочную функцию на протяжении 24 ч
Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. J. Allergy. Clin. Immunol., 2011;128:315-322	388 больных со среднетяжелой БА с В16-Arg/Arg, у которых симптомы не контролировались монотерапией ИГКС	ТИО был эффективнее, чем плацебо, и так же эффективен, как САЛ, в поддержании улучшения легочной функции Профиль безопасности был одинаков для ТИО и САЛ
Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. N. Engl. J. Med., 2012; 367:1198-1207	912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получающие терапию ИГКС и ДДБА	Добавление ТИО привело к улучшению функции легких и снижению риска обострений или утяжеления БА Профиль безопасности не отличался существенно от плацебо

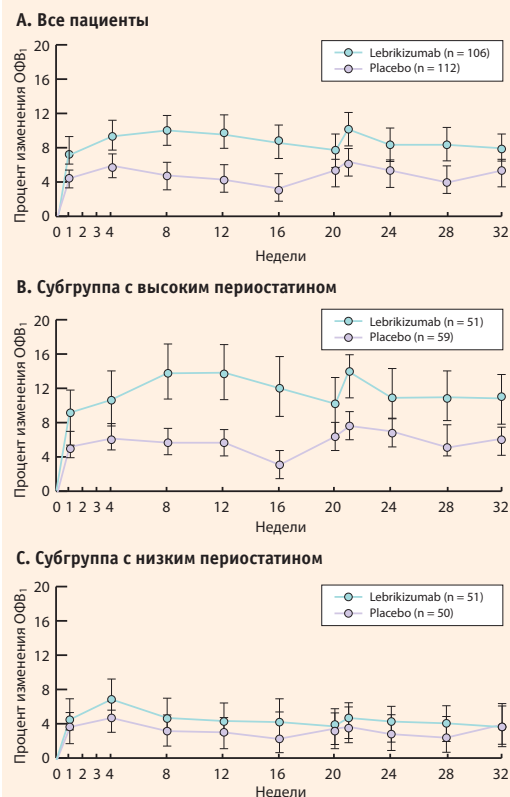
Анализ результатов исследований показывает, что не все пациенты с резистентной БА одинаково отвечают на меполизумаб. По-видимому, пациенты с определенным фенотипом/эндотипом «БА – поздняя БА с персистирующей эозинофилией» (табл. 4) будут иметь оптимальный ответ на антиИЛ-5-терапию. В исследованиях Nair P. et al. [45] и Haldar P. et al. [46] показано, что меполизумаб уменьшает частоту обострений БА среди строго выбранных пациентов с персистирующей эозинофилией, несмотря на высокие дозы ИГКС, хотя заметного улучшения в симптомах, легочной функции и бронхальной гиперреактивности (БГР) не отмечалось. В обширном исследовании DREAM [47], в которое были включены только пациенты с тяжелой эозинофильной БА, все изучаемые дозы меполизумаба

(75, 250 и 750 мг) привели к значимому снижению частоты обострений БА, а мультивариантный анализ выявил только два признака, связанных с эффективностью препарата: эозинофилия крови и частота обострений БА в предыдущий год. Другой препарат моноклональных антител против ИЛ-5 (reslizumab) проявляет аналогичные эффекты [48].

ИЛ-13 и ИЛ-4 – Th2-цитокины, включающие В-лимфоциты в продукцию IgE. ИЛ-13 способствует выживаемости и миграции эозинофилов, а также влияет на гладкие мышцы бронхов, повышая их сократимость в ответ на ацетилхолин и снижая бронходилатационный ответ β_2 -агонистов [49]. Продукция ИЛ-13 повышена у больных БА, а у пациентов с тяжелой резистентной БА повышенный уровень ИЛ-13 в мокроте и биопсийном материале бронхов определяют, несмотря на ГКС-терапию [50]. ИЛ-13 влияет на различные клетки, в т. ч. эпителиальные, стимулируя их к секреции матриклеточных протеинов, одним из которых является периостин. Периостин стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, снижает эластичность бронхального эпителия и, по-видимому, является важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [51]. Гуманизированные моноклональные антитела против ИЛ-13 (лебрикизумаб) изучаются в настоящее время в терапии БА, но опубликованы результаты пока только двух исследований [52, 53]. В исследовании II фазы, включавшем 219 взрослых больных БА неконтролируемой ИГКС и ДДБА, был получен эффект препарата в отношении влияния на функцию легких ($ОФВ_1$) (рис. 2) [52]. Причем пациенты, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значительно больший эффект в ответ на лебрикизумаб (рис. 2), что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против ИЛ-13 будет наиболее эффективной. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы по изучению эффективности лебрикизумаба у больных БА.

Несколько молекул, влияющих на ИЛ-4, изучаются в настоящее время в качестве возможной терапии БА. Питракинра (pitrakinra) представляет собой

Рисунок 2. Эффективность терапии лебрикизумабом взрослых больных БА, неконтролируемой ИГКС и ДДБА [52]



мутантную форму ИЛ-4, который блокирует ИЛ-4 рецептор α , общий рецептор для ИЛ-4 и ИЛ-13, а также значительно снижает поздний ответ на ингаляционные аллергены у пациентов со среднетяжелой БА при введении подкожно или ингаляционно [54]. Недавно опубликованные результаты клинического исследования эффективности дупилумаба (Dupilumab) – моноклональных антител к α -субъединице ИЛ-4-рецептора у больных среднетяжелой и тяжелой эозинофильной БА – продемонстрировали обнадеживающие результаты [55]. Частота обострений БА, улучшение функции легких и редукция Th2-воспаления были значимо более выражены у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с больными, принимающими плацебо.

■ У больных аспириновой тяжелой БА и поздней БА, ассоциированной с ожирением, скорее всего, возможно ожидать эффект аддитивной терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов

Макролиды

Как известно, не все пациенты с тяжелой БА имеют эозинофильное воспаление в основе клинических симптомов, а у некоторых отмечается хроническое воспаление, обусловленное атипичными бактериями *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [56]. Макролидные антибиотики, к которым чувствительны атипичные бактерии, кроме того, обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [57, 58], что давно привлекает к ним внимание со стороны исследователей, в т. ч. в качестве терапии резистентной БА. Было проведено довольно много клинических исследований эффективности макролидов при БА. В только что опубликованный метаанализ эффективности макролидных антибиотиков, применявшихся на протяжении 3 и более недель при БА, было включено 12 исследований, в т. ч. при тяжелой БА [59]. Показано значимое улучшение пиковой скорости выдоха, симптомов, качества жизни и БГР в результате терапии макролидами по сравнению с плацебо,

но значимого влияния на ОФВ₁ отмечено не было. В исследовании эффективности азитромицина у больных тяжелой БА с частыми обострениями было выявлено снижение частоты обострений у пациентов с неэозинофильным фенотипом БА [60].

Резистентность к ГКС и эффективность теофиллина

Резистентность к ГКС может приводить к формированию тяжелой БА. Несколько молекулярных механизмов лежат в основе этой резистентности: повышенная экспрессия неактивной изоформы ГКС-рецептора (ГКР- β), повышенная продукция фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), высокая активность p38 митоген-активированной протеинкиназы (p38 MAPK) и сниженная экспрессия деацетилазы гистонов (HDAC2) [41]. Последний механизм, по-видимому, является наиболее важным, ибо молекулярной основой торможения кортикостероидами экспрессии воспалительных генов является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции. Сигаретный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ и курящих пациентов с БА. Это снижение делает ДНК доступной для факторов транскрипции, коррелирует с усилением индукции провоспалительных цитокинов и снижением ответа на ГКС in vitro [61].

Препараты, способные преодолеть ГКС-резистентность у больных тяжелой БА, могут оказаться эффективной стратегией терапии этих пациентов. Ингибиторы p38 MAPK находятся в стадии клинической разработки.

Как показали исследования, теофиллин вызывает 6-кратное увеличение активности деацетилазы гистонов альвеолярных макрофагов, полученных от больных ХОБЛ, и значительно усиливает супрессивную активность дексаметазона в отношении ИЛ-8 [62]. У больных тяжелой БА добавление низких доз орального теофиллина к средним дозам ИГКС оказалось эффективнее увеличения ИГКС до максимально возможных доз [63], а отмена теофил-

лина приводит к потере контроля заболевания у пациентов с тяжелой БА [64]. У курящих больных БА отмечается сниженный ответ на ГКС, и низкие дозы теофилина оказываются эффективными, когда добавляются к ИГКС [65]. Механизм действия теофилина на HDAC2 не связан с ингибированием фосфо-диэстеразы, а обусловлен подавлением активированной в результате оксидативного стресса фосфоинозитид-3-киназы (PI3Kδ) [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентная тяжелая БА занимает от 5 до 10% в общей структуре заболевания, но ее медико-социальное значение существенно, а экономическое бремя составляет половину всех затрат на заболевание в целом. К резистентной тяжелой БА следует относить астму, контроль которой может поддерживаться только на максимально высоком уровне терапии либо контроль которой не достигается, несмотря на максимально высокий уровень терапии. Тяжелая БА гетерогенна, выделяют несколь-

ко клинических и биологических фенотипов, однако для создания патогенетической терапии необходимо выявление эндотипов тяжелой БА. Существующая терапия тяжелой БА включает применение высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов и теофилином замедленного высвобождения. При отсутствии контроля добавляют пероральные ГКС в минимально возможных дозах. Применение антиIgE-терапии (омализумаб) является в настоящее время единственной фенотип-специфической терапией, одобренной для тяжелой IgE-обусловленной аллергической БА. Будущая терапия тяжелой БА требует строгой стратификации пациентов на основании биологических (эозинофилы крови и мокроты, периостин, IgE и, возможно, др.), генетических (выявление полиморфизма генов β2-адренорецепторов, ГК-рецепторов, рецепторов дис-ЛН и, возможно, др.) и клинико-функциональных маркеров с целью определения фенотипов/эндотипов заболевания и проведения персонализированного лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010;126:926-38.
2. Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.*, 1999;13:1198-1208.
3. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162:2341-51.
4. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe asthma. *Eur. Respir. J.*, 2003;22:470-7.
5. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004;92:32-9.
6. www.ginasthma.org.
7. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*, 2006;11:54-61.
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010;181:315-23.
9. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008;178:218-24.
10. Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.*, 2011;38:310-7.
11. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical and Experimental Allergy*, 2012; 42:650-658.
12. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*, 2008;372:1107-19.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.