



Бронхиальная астма – все ли проблемы решены?

Возможности медикаментозного лечения бронхиальной астмы (БА), одного из наиболее распространенных заболеваний у людей всех возрастов, в наши дни достаточно велики. Больные контролируемой БА сегодня живут полноценной жизнью. Тем не менее не всем больным БА легко помочь. Симпозиум «Бронхиальная астма – все ли проблемы решены?», прошедший в рамках XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (11–13 марта 2013 г., Москва) под председательством известных пульмонологов д.м.н., проф. Н.А. Геппе, д.м.н., проф. Н.М. Ненашевой и д.м.н., проф. А.В. Аверьянова, привлек внимание пульмонологов, терапевтов и педиатров к сложным аспектам ведения пациентов с БА: купированию воспаления мелких дыхательных путей, особенностям лечения больных с разными фенотипами БА и с тяжелой астмой, роли респираторных инфекций в развитии БА у детей. Докладчики выделили преимущества применения в этих трудных ситуациях нового экстрамелкодисперсного ингаляционного глюкокортикостероида циклесонида (Альвеско®), характеризующегося высокой клинической эффективностью при благоприятном профиле безопасности у детей и взрослых, больных бронхиальной астмой.

Для бронхиальной астмы (БА) характерно хроническое воспаление дыхательных путей, которое вызывает гиперреактивность дыхательных путей и приводит к повторным эпизодам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, особенно ночью или рано утром. Эти симптомы связаны с вариабельной генерализованной обструкцией дыхательных путей, которая возникает при воздействии различных факторов риска и часто обратима (спонтанно или под влиянием лечения) (GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) 2012). В случае аллергической БА причина воспаления – ингаляционные аллергены. Среди неаллергических факторов риска выделяют табачный дым, вирусные респираторные инфекции, физическую нагрузку, эмоцио-

нальное напряжение, химические раздражители и лекарства. В патогенезе заболевания как пусковой момент участвует активация аллергенами многих клеток – макрофагов/дендритных клеток, тучных клеток, Th₂-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Бронхообструкция при БА возникает с участием гиперсекреции слизи и гиперплазии бокаловидных клеток, слущивания эпителия и образования слизистых пробок; вазодилатации и неогенеза сосудов, прототевания плазмы и отека слизистой; субэпителиального фиброза; активации сенсорных нервов, холинергического рефлекса; бронхоконстрикции, гипертрофии/гиперплазии гладкомышечных клеток. Из представлений о воспалительной природе заболевания следует важнейший практический вывод – основой лечения БА должны

быть мероприятия, направленные на уменьшение воспаления бронхов, а именно уменьшение воздействия факторов, вызывающих и усиливающих воспаление, и применение противовоспалительной терапии. Классификация БА строится на основании этиологического подхода, а также тяжести течения заболевания, которую оценивают с учетом клинической картины, показателей проходимости бронхов и объема получаемой больным фармакотерапии. Традиционно по степени тяжести выделяют интермиттирующую, легкую персистирующую, среднетяжелую персистирующую и тяжелую персистирующую БА (GINA 1995). Поскольку основной целью лечения БА в настоящее время считается достижение контроля заболевания (GINA 2006, GINA 2012), в зависимости от его уровня БА подразделяется на контроли-



Симпозиум компании «Такеда»

руемую (дневные симптомы менее 2 раз в неделю, ночные симптомы отсутствуют, сохраняется нормальная жизненная активность, потребность в симптоматической терапии (прием бета-2-агонистов) возникает реже 2 раз в неделю, показатели спирометрии близки к нормальным, нет выраженных обострений), частично контролируемую (любое из перечисленных ниже проявлений: дневные симптомы более 2 раз в неделю, наличие любого ограничения жизненной активности, наличие ночных симптомов, потребность в приеме быстродействующих симптоматических средств более 2 раз в неделю, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80% от лучшего для пациента показателя, обострения один раз в год или чаще) и неконтролируемую (наличие 3 и более признаков частично контролируемой БА).

Современная лекарственная терапия БА основывается на ступенчатом принципе: для каждого больного соответственно тяжести заболевания определяется одна из 5 ступеней терапии. Если текущая терапия не позволяет установить контроль БА, должно быть назначено лечение, соответствующее более высокой ступени. И наоборот, при хорошем контроле заболевания через 3–4 месяца можно приступить к снижению дозировок противовоспалительных препаратов. Таким образом, современная классификация БА способствует достижению главной цели лечения – контролю БА.

Сегодня в нашем распоряжении имеется внушительный арсенал противоастматических средств. Однако лечение некоторых клинических вариантов БА все еще пред-

ставляет определенные трудности. Многоцентровое исследование, проводившееся в 29 странах среди 7786 взрослых и 3153 детей, принимавших лекарственные препараты против БА, показало: несмотря на получаемую терапию, значительная доля больных испытывают симптомы БА, терпят ограничения жизненной активности, нуждаются в неотложной помощи. Это исследование выявило недостаточное применение противовоспалительных препаратов и предоставило прямые свидетельства субоптимального контроля БА у многих больных во всем мире¹.

К приоритетным средствам базисной противовоспалительной терапии БА относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), которые рекомендуются GINA (2012) всем больным с персистирующей БА, независимо от ее тяжести, как препараты первой линии для уменьшения воспаления дыхательных путей. Ингаляционные ГКС характеризуются высокой топической противовоспалительной активностью в легких, минимальным системным действием и доказанной способностью уменьшать риск смертельного исхода от астмы. Ингаляционные ГКС доставляются в легкие прямым путем. Среди нежелательных явлений, связанных с местным применением этих препаратов (оседание препарата в ротоглотке), может быть развитие кандидоза, дисфонии и фарингита. Еще одним недостатком большинства ингаляционных ГКС считается недостаточная депозиция препарата в мелких дыхательных путях. Недавние успехи в разработке средств доставки ингаляционных ГКС, в частнос-

ти применение технологии распылителей гидрофторалкана (HFA), и разработка новых препаратов с более мелкими размерами частиц ГКС позволяют улучшить доставку лекарства именно к месту воспаления в дыхательных путях. Средний аэродинамический размер частиц ингаляционного ГКС может прямо влиять на распределение препарата в дыхательных путях. Наиболее высокая легочная депозиция достигается при применении препаратов со средним аэродинамическим размером частиц 1,1–1,2 мкм: например, 52% у циклесонида (HFA). У препаратов с более крупным средним размером частиц легочная депозиция составляет от 4% до 32%². Сравнение ингаляционных ГКС показывает, что наименьшие размеры частиц имеют беклометазона дипропионат (HFA) и циклесонид (HFA)³. Именно поэтому новые экстрамелкодисперсные ингаляционные ГКС обладают наибольшей эффективностью в своем классе и характеризуются высоким профилем безопасности. Так, циклесонид представляет собой пролекарство, которое активируется в легких, что обеспечивает минимальное воздействие в ротоглотке. Благодаря мелкому размеру частиц большая их часть при вдыхании поступает в мелкие воздушные пути и откладывается в мелких бронхах: по данным гамма-сцинтиграфии общее распределение циклесонида в легких составляет 52%, из которых 55% откладываются в мелких дыхательных путях⁴, что имеет огромное практическое значение, учитывая современные данные о роли воспаления мелких дыхательных путей в патогенезе БА.

аллергология и иммунология

¹ Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. № 1. P. 40–47.

² De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D. et al. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 8. P. 1167–1173.

³ Nave R., Mueller H. From inhaler to lung: clinical implications of the formulations of ciclesonide and other inhaled corticosteroids // Int. J. Gen. Med. 2013. Vol. 6. P. 99–107.

⁴ Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.



Профессор
Н.М. Ненасева

Воспаление при бронхиальной астме развивается как в крупных, так и в мелких дыхательных путях – этот тезис был убедительно обоснован в докладе д.м.н., профессора кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва) Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ. К мелким дыхательным путям относят бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм, в стенке которых нет хряща, но отмечается значительное количество гладких мышц; терминальные бронхиолы, являющиеся проводящими воздухом структурами; респиаторные бронхиолы, содержащие в своей стенке альвеолы. В легких человека, по данным разных исследований, от 40 000 до 44 000 бронхиол⁵. Мелкие дыхательные пути составляют 98% поверхности легких. Воспаление стенки мелких бронхов (отек, гиперсекреция, гипертрофия гладких мышц) способствует закрытию мелких дыхательных

Роль мелких дыхательных путей в патогенезе БА

путей и образованию воздушных ловушек. По данным S. Balzar и соавт. (2002), на срезах мелких бронхов, полученных при трансбронхиальной биопсии или хирургическом вмешательстве у больных тяжелой БА, плотность воспалительных клеток больше в мелких дыхательных путях⁶. Результаты трансбронхиальной биопсии свидетельствуют о более выраженном нейтрофильном воспалении малых бронхов у больных тяжелой БА по сравнению с больными среднетяжелой БА⁷. При тяжелой БА (исследование при аутопсии) выявляется окклюзия бронхиол в результате бронхоконстрикции, утолщение стенки малого бронха, гипертрофия гладкомышечного слоя и эозинофильная инфильтрация, более выраженная во внешней части по отношению к гладкомышечному слою⁸.

Среди существующих методов оценки функции легких и воспаления мелких дыхательных путей при БА форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) является спирометрическим показателем наличия воздушных ловушек. Как было показано в исследовательской программе по изучению тяжелой БА у детей и взрослых, ФЖЕЛ значимо коррелирует с отношением «остаточный объем легких / общая емкость легких» (ООЛ/ОЕЛ)⁹. Увеличение ООЛ и снижение ФЖЕЛ отражают наличие воздушных

ловушек. Альвеолярная фракция оксида азота (NO) – другой маркер воспаления в дистальном отделе легких – достоверно выше у больных с тяжелой БА, чем у здоровых лиц или у больных с более легким течением БА¹⁰.

Нарушение функции малых бронхов особенно значимо у больных тяжелой нестабильной БА и может служить объяснением нарастания симптомов по ночам у пациентов с ночными симптомами БА¹¹.

Установлена связь между нарушением функции мелких бронхов и фиксированной обструкцией бронхов, тяжелым и длительным течением БА. Нарушение функции малых бронхов и степень воздушных ловушек значительно более выражены с течением времени у пациентов с БА, имеющих фиксированную бронхиальную обструкцию, чем у больных с полностью обратимой обструкцией бронхов¹². Степень гиперинфляции значительно выше у пожилых больных с длительной историей БА, чем у больных с коротким анамнезом заболевания¹³.

Профессор Н.М. Ненасева представила также результаты недавнего исследования, которое показало, что воздушные ловушки являются главной детерминантой персистирующей обструкции дыхательных путей у больных БА на фоне терапии высокими дозами ингаляционных ГКС (выраженность воз-

⁵ Weibel E.R. What makes a good lung? // Swiss Med. Wkly. 2009. Vol. 139. № 27–28. P. 375–386.

⁶ Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. № 2. P. 254–259.

⁷ Wenzel S.E., Szefler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 156. № 3. Pt 1. P. 737–743.

⁸ Saetta M., Turato G. Airway pathology in asthma // Eur. Respir. J. 2001. Vol. 18. Suppl. 34. P. 18S–23S.

⁹ Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 104. № 2. P. 394–403.

¹⁰ Berry M., Hargadon B., Morgan A. et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25. № 6. P. 986–991.

¹¹ Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. № 7. P. 1551–1556.

¹² Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 4. P. 830–837.

¹³ Cassino C., Berger K.L., Goldring R.M. et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. № 4. Pt 1. P. 1423–1428.

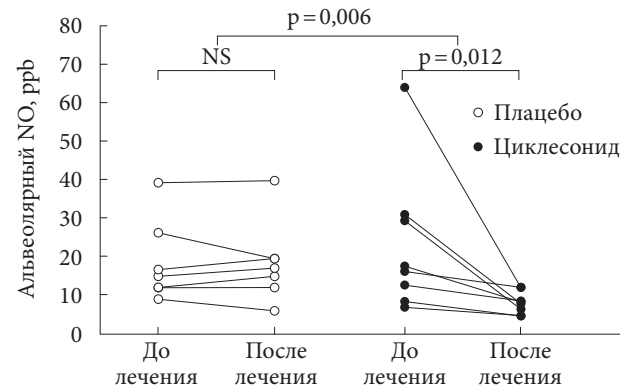


Симпозиум компании «Такеда»

душных ловушек через год терапии была $41,6 \pm 3,3\%$ при обратимой обструкции и $54,2 \pm 2,2\%$ при БА с фиксированной бронхообструкцией; $p=0,001$ ¹⁴. Персистирующая фиксированная обструкция бронхов отмечена у 60% детей и подростков с тяжелой, резистентной к обычной терапии БА (данные исследования TENOR)¹⁵ и у 49% взрослых больных тяжелой БА¹⁶. Эти данные свидетельствуют об участии малых бронхов в формировании фенотипа БА с персистирующей фиксированной обструкцией бронхов.

Воспаление мелких бронхов, по видимому, имеет значение и в патогенезе БА физического усилия. Выявлена взаимосвязь дисфункции мелких бронхов и выраженности постнагрузочного бронхоспазма у больных БА: снижение ОФВ₁ через 5 минут после физической на-

грузки имеет более выраженную корреляцию с повышением сопротивления мелких, чем крупных дыхательных путей¹⁷. Говоря о возможности терапевтического воздействия на воспаление и дисфункцию мелких бронхов, профессор Н.М. Ненашева выделила новые экстрамелкодисперсные ингаляционные ГКС, такие как циклесонид (Альвеско®), обладающий наибольшей фракцией мелких частиц в своем классе, и привела доказательства их высокой эффективности в мелких бронхах. Так, в исследовании J. Cohen и соавт. (2008) было показано значимое снижение альвеолярной фракции NO и уменьшение при компьютерной томографии воздушных ловушек, индуцированных провокацией метахолином у больных легкой и среднетяжелой БА, получавших терапию циклесонидом 320 мкг



NS – различие статистически не достоверно.

Рис. 1. Изменение альвеолярной фракции NO у больных легкой и среднетяжелой БА в результате лечения циклесонидом 320 мкг 1 раз в день

1 раз в день, по сравнению с результатами до лечения и при лечении плацебо (рис. 1)¹⁸, что свидетельствует о противовоспалительной активности циклесонида в мелких дыхательных путях.

Роль фенотипов бронхиальной астмы в клинической практике

В своем докладе руководитель научно-клинической лаборатории пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Кирилл Алексеевич ЗЫКОВ выделил такие нерешенные проблемы бронхиальной астмы, как недостаточная оценка контроля БА, трудности лечения БА тяжелого течения, неполный контроль воспалительного процесса у ряда пациентов. Среди первоочередных задач, стоящих перед пульмонологами, докладчик особенно отметил необходимость фенотипирования БА, которое даст возможность осуществлять персонализированный

подход к лечению пациентов. Для этого возможно использовать различные биомаркеры, позволяющие охарактеризовать особенности воспалительного процесса при астме и назначать новые лекарства, направленные на специфические биологические пути (анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-13 и т.д.).

Фенотип определяется как все доступные для наблюдения характеристики организма, являющиеся результатом взаимодействия его генотипа и внешней среды¹⁹. С позиции клинициста при БА влияние окружающей среды на генотип при случайной вариабельности ведет к тому или иному проявлению патобиологии с определен-



К.м.н. К.А. Зыков

ными биомаркерами, от которых зависят клинические проявления, в том числе естественная история БА и ответ на терапию. Потенциальные фенотипы БА включают аспириновую астму; астму, склонную к обострению; эозинофильную астму; неэозинофильную

¹⁴ Park S.W., Park J.S., Jeong S.H. et al. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics // Respir. Med. 2012. Vol. 106. № 6. P. 786–793.

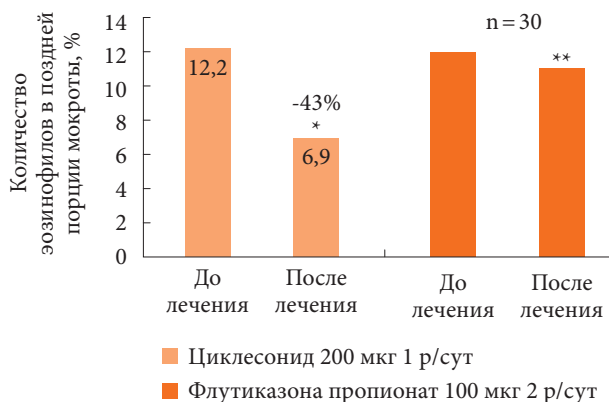
¹⁵ Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study // Chest. 2007. Vol. 132. № 6. P. 1882–1889.

¹⁶ Ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164. № 5. P. 744–748.

¹⁷ Lee J.H., Lee Y.W., Shin Y.S. et al. Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2010. Vol. 20. № 7. P. 575–581.

¹⁸ Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H. et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1213–1220.

¹⁹ Cazzola M. Therapeutic responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // ERS Congress, 2009. PG17.



* p < 0,01.

** Различия не достигли уровня статистической значимости.

Рис. 2. Влияние циклесонида и флутиказона пропионата на количество эозинофилов в поздней порции мокроты

астму; возможно, астму у больных с коморбидными состояниями и другие варианты. Воспаление мелких бронхов ассоциировано с несколькими типами БА: ночная астма, тяжелая астма, аллергическая астма, легкая астма, астма физического усилия. Неэозинофильная астма все чаще рассматривается как важный клинико-патологический фенотип БА у взрослых и описывается у детей. По данным J.L. Simpson и соавт. (2007)²⁰, а также ряда других исследователей, при неэозинофильной БА возможны нейтрофильные и лимфоцитарные подгруппы, при нейтрофильном типе – переактивация врожденного иммунного ответа, наблюдается ассоциация с курением, ожирением, внешними факторами, менопаузой, элитным спортом, возможен положительный эффект макролидов и характерна стабильность фенотипа. В этой связи д.м.н. К.А. Зыков остановился на вызывающей бурные споры так называемой голландской гипотезе, за-

ключающейся в том, что различия между бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не столь значительны и эти заболевания являются двумя сторонами одной медали. Патогенетические характеристики тяжелой БА имеют много общего с механизмами, определяющими ХОБЛ, – отсутствие выраженной эозинофилии при инфильтрации нейтрофилами, участие T_{s1}, Th₁, Th₁₇ в индукции воспаления при ХОБЛ и тяжелой БА, повышение при обоих заболеваниях уровня ФНО-альфа и ИЛ-8, роль окислительного стресса в патогенезе и преимущественное поражение мелких дыхательных путей в обоих случаях. При среднетяжелой БА повышена роль эозинофилов, задействованы Th₂-лимфоциты, меньше значение окислительного стресса, наблюдается преимущественное поражение крупных воздушных путей, как при эозинофильной инфильтрации, а повышения ФНО-альфа и ИЛ-8, как при тяжелой форме, не происходит. Для БА средней тяжести характерен высокий ответ на ингаляционные ГКС, в то время как при ХОБЛ ответ на ГКС-терапию отсутствует, а при тяжелой БА может быть незначительным. Для фенотипирования БА важна оценка выраженности эозинофильного воспаления. Типичный маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей – эозинофилия мокроты. Для выявления эозинофильного воспаления также может быть полезным определение уровня сывороточного эозинофильного катионного протеина (ЭКП). Так, по данным V. Peona и соавт. (2010), уровень ЭКП был значительно выше в группе

441 больных с респираторной патологией, чем у 33 здоровых лиц (p = 0,0001), при этом не наблюдалось корреляции между количеством эозинофилов в периферической крови и уровнем ЭКП (p = 0,881; r = 0,007)²¹. Повышенный уровень ЭКП имел предиктивное значение для БА с чувствительностью 70% и специфичностью 74%. Комбинация маркеров – общее содержание IgE и ЭКП – более чувствительна, как предиктор свистящего дыхания у детей, чем только уровень IgE или уровень ЭКП²². Известно, что количество эозинофилов при БА больше в мелких дыхательных путях (диаметром < 2 мм)²³, которых могут достигать аллергены малого размера.

Говоря о лечении эозинофильной БА, д.м.н. А.К. Зыков отметил: данные ряда исследований показали, что изменение терапии БА с учетом количества эозинофилов в мокроте ведет к снижению количества обострений, однако для окончательной оценки такой тактики лечения, согласно результатам систематического Кокрановского обзора (H.L. Petsky и соавт., 2007)²⁴, необходимы дальнейшие исследования. Роль оценки оксида азота в выдыхаемом воздухе для коррекции дозы ингаляционного ГКС при БА остается не до конца ясной²⁵.

Подчеркивая преимущества экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС при лечении эозинофильной астмы, докладчик привел результаты исследования, показавшего, что циклесонид в дозе 200 мкг снижает количество эозинофилов в поздней порции мокроты при астме на 43% (p < 0,01), тогда как флутиказона пропионат в дозе 100 мкг 2 раза в день в течение

²⁰ Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis // Thorax. 2007. Vol. 62. № 3. P. 211–218.

²¹ Peona V., De Amici M., Quaglini S. et al. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 2. P. 131–134.

²² Keleş E., Yazgan H., Gebeşçe A. To evaluate serum eosinophil cationic protein and total IgE concomitantly may predict the persistence of wheezing in young children // ISRN Pediatr. 2012. Vol. 2012. P. 168379.

²³ Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. 2010. Vol. 65. № 2. P. 141–151.

²⁴ Petsky H.L., Kynaston J.A., Turner C. et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 2. CD005603.

²⁵ Petsky H.L., Cates C.J., Li A. et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 4. CD006340.



Симпозиум компании «Такеда»

8 недель не дает достоверного снижения количества эозинофилов (рис. 2)²⁶. В том же исследовании циклесонид достоверно снижал сопротивление в мелких воздушных путях (0,02 кПа/л/с), а статистичес-

ки значимого влияния флутиказона пропионата на этот показатель не отмечено²⁶.

Еще одним важным достоинством терапии циклесонидом, по мнению д.м.н. К.А. Зыкова, является от-

сутствие системного влияния ингаляций циклесонида: по данным E. Derom и соавт. (2005), циклесонид в дозах от 320 мкг до 640 мкг 2 раза в день не влиял на уровень кортизола в моче²⁷.

Тяжелая астма – миф или реальность?

Проблема ведения больных тяжелой астмой была рассмотрена в докладе д.м.н., профессора Александра Вячеславовича АВЕРЬЯНОВА (Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва). Тяжелая БА составляет 5–10% всех случаев астмы. В последнее время все чаще признается, что тяжелая форма БА представляет собой несколько гетерогенных фенотипов, однако их иммунопатология, в особенности в дистальных воздушных путях и интерстиции, недостаточно хорошо изучена.

По дефиниции Американского торакального общества «тяжелая астма» означает сохранение симптомов БА у больных с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, несмотря на приверженность адекватному лечению²⁸. Термин «тяжелая астма» следует отличать от понятия «трудная астма», под которым понимают сохранение симптомов астмы несмотря на максимальное (4–5-я ступень) лечение (GINA 2006–2012). Критерии тяжелой астмы делятся на большие (потребность в курсах пероральных ГКС более 50% дней в году; высокие дозы ингаляционных ГКС) и малые (дополнительная к ингаляционным ГКС потребность в других лекарствах для контроля БА, дополнительная потребность в бета-2-агонистах

короткого действия почти ежедневно, ОФВ₁ < 80%, уменьшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 20%, одно или более обострений БА с госпитализацией, 3 или более курсов увеличения дозы пероральных ГКС, ухудшение состояния при снижении дозы ГКС системного действия или ингаляционных ГКС < 25%, эпизоды обострения с угрозой для жизни в анамнезе)²⁸.

Трудная для лечения БА может быть обусловлена недостаточной приверженностью терапии, наличием отягчающих факторов или бронхообструкцией, вызванной другим заболеванием, требующим дифференциального диагноза. При исключении этих составляющих мы имеем пациента с истинной тяжелой астмой. Профессор А.В. Аверьянов привел интересные наблюдения D.S. Robinson и соавт. (2003): из 100 больных с первоначальным диагнозом «трудная астма» у 12 пациентов БА не подтвердилась, у 28 больных имелась высокая степень тревожности, у 30 – риносинусит, 55 больных не выполняли врачебные назначения, у 3 были диагностированы бронхоэктазы и у 9 имелся постоянный контакт с домашними аллергенами²⁹. Дифференциальный диагноз трудной астмы в первую очередь включает такие «маски» бронхиальной астмы, как ХОБЛ, бронхоэктазы, дисфункция голосовых связок, эозинофильные поражения (васкулиты,



Профессор
А.В. Аверьянов

аллергический бронхолегочный аспергиллез), гипервентиляционный синдром, сердечная астма. Большое значение в определении возможных отягчающих бронхиальную астму факторов имеет применение компьютерной томографии (КТ). Анализ данных с применением КТ высокого разрешения среди 185 больных тяжелой астмой выявил утолщение стенок бронхов у 62% больных, бронхоэктазы у 40%, эмфизему легких у 8%, аллергический бронхолегочный аспергиллез у 5%, наличие воздушных ловушек у 7% и нормальную КТ только у 20%³⁰.

Ухудшать течение БА могут ринит, синусит, гипервентиляция, гастроэзофагеальный рефлюкс, неврозы, депрессии, курение, ожирение, апноэ во сне, ХОБЛ, респираторные инфекции, присутствие аллергенов. Тяжелая астма примерно в два раза вероятнее у больных с ожирением, чем у людей без избыточного веса. Исследование рефрактерной астмы в многоцентровом регистре Великобритании показало, что

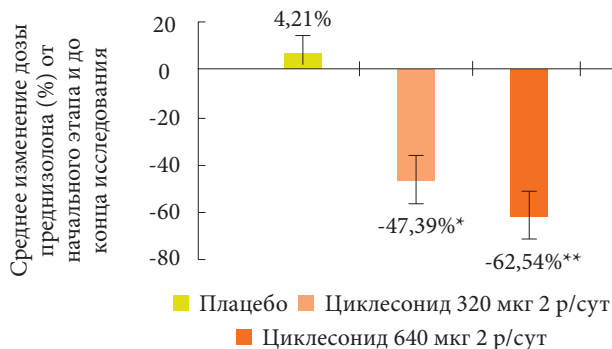
²⁶ Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma // *Allergol. Int.* 2010. Vol. 59. № 1. P. 59–66.

²⁷ Derom E., Van De Velde V., Marissens S. et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in asthmatic patients // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18. № 5. P. 328–336.

²⁸ Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. № 6. P. 2341–2351.

²⁹ Robinson D.S., Campbell D.A., Durham S.R. et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 478–483.

³⁰ Gupta S., Siddiqui S., Haldar P. et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma // *Chest.* 2009. Vol. 136. № 6. P. 1521–1528.



* $p = 0,0003$ для сравнения с плацебо.

** $p = 0,0001$ для сравнения с плацебо.

Рис. 3. Уменьшение дозы перорального преднизолона на фоне приема циклесонида у пациентов с тяжелой персистирующей астмой

с тяжестью течения БА связаны астма в семейном анамнезе; атопия, аллергический ринит, операции на полости носа и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в анамнезе; эозинофилия крови; повышенный уровень NO в выдыхаемом воздухе. При этом экзема, полипоз носа, эозинофилия мокроты, общий IgE, по данным этого регистра, не ассоциировались с тяжелым течением БА³¹.

Недавно были опубликованы данные М.А. Rosenkranz и соавт. (2012) о влиянии эмоций на выраженность воспаления при БА и связи БА с нейрофенотипами. Установлено, что психический стресс и волнение усиливают не только выраженность симптомов БА, но и эозинофильную инфильтрацию слизистой бронхов, следовательно, связь между нервными сигналами мозга и легкими частично моделирует воспалительный ответ и функцию легких. Однако природа сигнальных путей, которые определяют такое влияние, пока не

изучена. Результаты исследования функционального магнитно-резонансного изображения мозга в ответ на воздействие ряда факторов, способствующих обострению БА (эмоций, аллергенов), показали, что по нейрональной реактивности мозга можно идентифицировать нейрофенотипы, характерные для БА или отягощающие течение заболевания³².

Профессор А.В. Аверьянов представил убедительные доказательства эффективности новых экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС для лечения тяжелой БА. В частности, в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с периодом лечения 12 недель у взрослых с тяжелой персистирующей астмой ($n = 141$) было достигнуто достоверное уменьшение дозы преднизолона на 47% при лечении циклесонидом 320 мкг 2 раза в сутки и на 62,5% при лечении циклесонидом 640 мкг 2 раза в сутки (рис. 3). У 29,8% пациентов в группе лечения циклесонидом в дозе 640 мкг в сутки и у 31,1% в группе циклесонида 1280 мкг в сутки удалось полностью отменить преднизолон³³. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность и профиль безопасности циклесонида и будесонида у подростков с тяжелой БА, показало одинаковую эффективность циклесонида 320 мкг в день и будесонида 800 мкг в день у подростков с тяжелой астмой; циклесонид хорошо переносился и, в отличие от будесонида, не влиял на уровень кортизола в моче³⁴. Международное

многоцентровое рандомизированное открытое исследование эффективности циклесонида и флутиказона пропионата у 528 больных с персистирующей БА (от умеренной до тяжелой), распределенных в группы лечения циклесонидом 320 мкг 2 раза в день и флутиказона пропионатом 375 мкг 2 раза в день в течение 24 недель, показало, что динамика ОФВ₁ на протяжении 6 месяцев (выраженого как % от должного значения) и процент дней с контролем БА на фоне лечения обоими препаратами не различалась³⁵. В ходе двойного слепого исследования эффективности и безопасности циклесонида у больных с тяжелой БА с периодом лечения 12 недель и отдаленным наблюдением в течение 1 года циклесонид в дозе 320 мкг 2 раза в день поддерживал функцию легких и сдерживал симптомы при тяжелой БА через 12 недель лечения и поддерживал функцию легких в течение 40 недель фазы продления; увеличение дозы циклесонида до 640 мкг 2 раза в день не дало дополнительных положительных эффектов. Длительное использование циклесонида не было связано с увеличением локальных побочных эффектов или негативными последствиями, выразившимися в повышении уровня кортизола³⁶. Возможно, что в ближайшее время наши взгляды на тяжелую астму будут пересмотрены. Недавно S.E. Wenzel и соавт. (2012) опубликовали результаты исследования биопсийного материала, полученного при торакоскопии, у пациентов с тяжелой астмой, у которых было исключено влияние известных модифицирующих факторов. Почти

³¹ Heaney L.G., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry // Thorax. 2010. Vol. 65. № 9. P. 787–794.

³² Rosenkranz M.A., Busse W.W., Sheridan J.F. et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. P. e40921.

³³ Bateman E., Karpel J., Casale T. et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma // Chest. 2006. Vol. 129. № 5. P. 1176–1187.

³⁴ Vermeulen J.H., Gyurkovits K., Rauer H., Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 10. P. 2182–2191.

³⁵ Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 21. № 2. P. 264–275.

³⁶ O'Connor B.J., Kilfeather S., Cheung D. et al. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up // Expert. Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 17. P. 2791–2803.



Симпозиум компании «Такеда»

в половине случаев, наряду с признаками БА, были обнаружены множественные гранулемы в интерстиции. Назначение цитостатиков у таких больных позволило улучшить течение БА, уменьшить дозы системных стероидов. Эти данные позволили авторам предположить,

что группа тяжелой БА включает не известную ранее гранулематозную патологию, которую они назвали астматический гранулематоз³⁷. В заключение профессор А.В. Аверьянов подчеркнул, что тяжелая астма – редкое состояние, диагноз которого правомочен только после

тщательного анализа сопутствующих факторов и приверженности терапии. Новые ингаляционные ГКС (циклесонид) могут помочь контролировать заболевание, уменьшить потребность в системных стероидах при снижении риска побочных эффектов.

Бронхиальная астма и инфекции у детей: есть ли связь?

Доклад заведующей кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Натальи Анатольевны ГЕППЕ (Москва) был посвящен роли инфекции в возникновении БА и влиянию инфекции на течение БА у детей. Инфекции могут быть пусковым механизмом развития БА в раннем возрасте и триггерным механизмом обострений БА у детей. Длительное многоцентровое исследование аллергии в Германии (MAS) у 1314 новорожденных (из них у 499 были факторы риска атопии) показало, что ≥ 4 инфекций нижних дыхательных путей в первые 3 года жизни имеют сильную положительную связь с диагнозом бронхиальной астмы и развитием бронхообструкции к 7 годам³⁸. По сравнению с детьми с наследственностью, неотягощенной по атопии, дети с предрасположенностью к БА, предположительно, имеют большую вероятность развития симптомов со стороны нижних дыхательных путей при инфицировании. Инфекции нижних дыхательных путей у таких детей могут иметь большее прогностическое значение, чем факторы риска БА. Частота инфекций нижних дыхательных путей значительно выше в группе детей с по-

ложительной семейной историей атопии.

Вирусы, которые наиболее часто вызывают инфекции у детей первого года, инфицируя эпителий бронхов, увеличивают образование интерлейкинов. В свою очередь повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к изменению регуляции В- и Т-лимфоцитов, способствует накоплению нейтрофилов и эозинофилов, увеличивает образование IgE через воздействие на CD8 и увеличивает способность к высвобождению гистамина путем влияния на макрофаги и базофилы. По данным R.T. Stein и соавт. (1999), инфекции нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, повышают риск бронхообструкции и поздней аллергии³⁹. Начало или персистенция обструктивного синдрома на 2-м году жизни может быть началом БА.

Из бактериальных агентов наиболее часто острые заболевания дыхательных путей у детей вызывает *Streptococcus pneumoniae* (с частотой 22,8%)⁴⁰. *Streptococcus pneumoniae* выделяется бактериологически в 28,5% случаев остро обструктивного бронхита⁴¹ и в 30,6% (7–76%) внебольничных пневмоний⁴². Другие частые возбудители внебольничных пневмоний



Профессор
Н.А. Генне

у детей – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Распространенность специфических антител к *Chlamydia pneumoniae*, по разным данным, у больных БА достоверно выше, чем у не болеющих астмой. Персистенция *Chlamydia pneumoniae* и реактивация этой инфекции способствуют усилению воспалительного ответа у больных БА. *Mycoplasma pneumoniae* способствует формированию гиперреактивности бронхов, вызывает супрессию синтеза гамма-интерферона с развитием склонности к хронизации и персистенции микроорганизма в эпителии. Дети, серопозитивные по *Mycoplasma pneumoniae*, статистически значимо преобладали в группе с неатопической (68%) и атопической БА (55,6%) по сравнению с группой контроля (30,8%)⁴¹. Частота инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, одинакова среди больных с атопической и неатопической БА (27%)

³⁷ Wenzel S.E., Vitari C.A., Shende M. et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. № 6. P. 501–507.

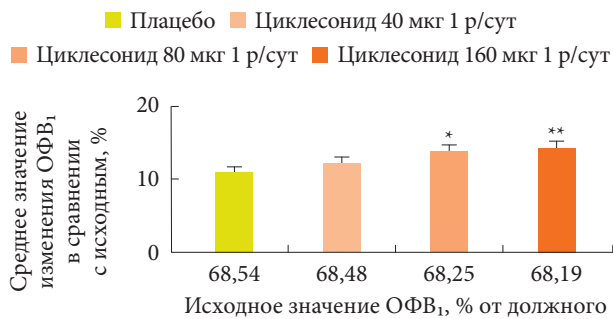
³⁸ Bergmann R.L., Bergmann K.E., Lau-Schadendorf S. et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90) // Pediatr. Allergy Immunol. 1994. Vol. 5. № 6. Suppl. P. 19–25.

³⁹ Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9178. P. 541–545.

⁴⁰ Klig J.E. Current challenges in lower respiratory infections in children // Curr. Opin. Pediatr. 2004. Vol. 16. № 1. P. 107–112.

⁴¹ Koukhtinova N.V., Lentze M.J., Schmitt-Grohe S. The role of infections in asthma exacerbation in children in Bonn // ERS Congress, 2004. Abstract 1776.

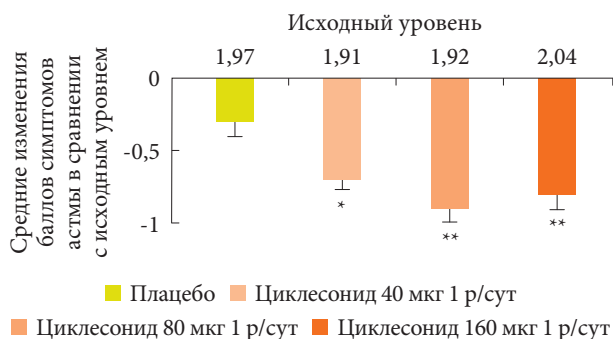
⁴² Синопальников А.И. Атипичная пневмония: диагностика и лечение // Российские медицинские вести. 2000. № 1. С. 12–17.



* $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.

** $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.

Рис. 4. Влияние терапии циклесонидом на ОФВ₁ у детей с персистирующей БА



* $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.

** $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.

Рис. 5. Улучшение контроля БА у детей с персистирующей БА на фоне терапии циклесонидом

и не отличается у детей с респираторными инфекциями с астмой от таковой у детей с респираторными инфекциями без астмы. Важно, что частота других инфекционных заболеваний в первые три года жизни имеет обратную связь с диагнозом БА к 7 годам жизни. Вирусные

инфекции, кроме респираторных инфекций нижних дыхательных путей, показали значительную обратную связь с БА к 7 годам. Также не выявлено связи между количеством курсов антибиотиков и БА к 7 годам.

Пути терапевтических воздействий при БА у детей включают базисную терапию, адекватное назначение ГКС, симптоматическую терапию, антимикробную терапию и профилактику респираторных инфекций. Среди ингаляционных ГКС, рекомендуемых при лечении БА у детей, профессор Н.А. Геппе выделила циклесонид (Альвеско®) – пролекарство, которое быстро активируется непосредственно в легких, эффективно и безопасно у детей с БА. Плацебоконтролируемое исследование у 1018 детей 4–11 лет с персистирующей БА, которые были распределены в группы лечения циклесонидом 40 мкг 1 раз в сутки, циклесонидом 80 мкг 1 раз в сутки и плацебо в течение 12 недель, показало, что циклесонид достоверно увеличивает ОФВ₁ (рис. 4) и улучшает контроль симптомов БА, оцененных в баллах, где «0 баллов» – отсутствие симптомов, «4 балла» – симптомы астмы нарушают ночной сон и препятствуют нормальной дневной активности (рис. 5)⁴³.

Аналогичные данные были получены в ходе исследования RAINBOW – рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое в па-

раллельных группах у 1073 детей с персистирующей БА в возрасте 6–11 лет. Дети в течение 12 недель получали терапию циклесонидом 40 мкг (спейсер +/-), циклесонидом 80 мкг (спейсер +/-), циклесонидом 160 мкг (спейсер +/-) или плацебо (спейсер +/-). Было установлено, что циклесонид во всех исследуемых дозах значительно эффективнее плацебо для улучшения ОФВ₁ и уменьшения симптомов БА, оцениваемых в баллах ($p < 0,01$). Циклесонид в дозах 80 мкг и 160 мкг эффективно снижал объем (частоту) применения препаратов скорой помощи в сравнении с плацебо ($p < 0,025$). Циклесонид хорошо переносится и не оказывает значимого влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей. Использование спейсера не оказывает значимого влияния на эффективность и безопасность применения циклесонида⁴⁴.

В связи с необходимостью лечения и профилактики инфекций дыхательных путей у детей с БА профессор Н.А. Геппе обратила внимание участников симпозиума на возможности использования бактериальных иммуномодуляторов в комплексной терапии детей, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. Применение таких препаратов позволяет уменьшить количество индуцированных ОРВИ приступов обструкции у детей в возрасте от 1 до 6 лет на 37,9% и респираторных инфекций у детей с приступами обструкции в анамнезе на 31,3%⁴⁵.

зять потребность в системных ГКС у многих больных. Одним из наиболее эффективных препаратов при тяжелой БА, астме с воспалением мелких дыхательных путей и других трудных для лечения фенотипах БА является циклесонид (Альвеско®).

Заключение

Материалы, представленные в ходе симпозиума, убеждают: несмотря на существование «трудных» для лечения вариантов бронхиальной астмы, адекватное противовоспа-

лительное лечение с применением новых экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС, действующих на уровне мелких бронхов, способно улучшить контроль БА и сни-

⁴³ Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. № 3. P. 377–383.

⁴⁴ Pedersen S., Potter P., Dachev S. et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 11. P. 1618–1628.

⁴⁵ Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 763–769.