

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, А.А. Зайцев,  
К.А. Рамазанова, К.В. Асямов

## Современные представления о бронхиальной астме

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлен обзор современной литературы, посвященной вопросам диагностического алгоритма бронхиальной астмы и детальному рассмотрению всех его ступеней. Известно, что бронхиальная астма – наиболее распространенная форма заболевания, склонная к прогрессированию в более тяжелые формы, но чреватая развитием обострений, вплоть до фатальных. Нередко врачи общей практики воспринимают бронхиальную астму как управляемое, понятное заболевание, для успешного лечения которого достаточно определить и изолировать аллерген, а также назначить терапию. Понимание механизмов развития бронхиальной астмы способствует повышению эффективности диагностики и лечения астмы, особенно с учетом фенотипа. Определение фенотипических особенностей бронхиальной астмы является требованием времени, ибо персонализированная медицина пока не предполагает создание отдельного лекарственного препарата, метода диагностики или профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов бронхиальной астмы), наиболее отвечающих на конкретный препарат, метод диагностики или профилактики заболевания. Суть фенотипизации в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики. Описаны центральные и наиболее изученные звенья патогенетического механизма и его вариантов развития, обсуждены фенотипы бронхиальной астмы, а также варианты базисной и таргетной терапии бронхиальной астмы. Подчеркивается необходимость изучения персонализированной терапии и гибкого дозирования препаратов, применяемых в лечении бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, эпидемиология бронхиальной астмы, тяжелые формы течения бронхиальной астмы, современные клинические рекомендации по диагностике бронхиальной астмы, фенотипы бронхиальной астмы, индивидуализированная таргетная терапия бронхиальной астмы, комбинированная ингаляционная терапия бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (БА) является мировой проблемой, которой подвержены люди всех возрастов и социальных групп. Недуг требует постоянного контроля ввиду его хронического течения. Несмотря на широкое внедрение клинических рекомендаций и стандартов, у значительной части больных БА не достигается контроль над заболеванием, что делает его затратной статьей практического здравоохранения.

Ведение пациентов, страдающих БА, регламентируется двумя основными документами: международной Глобальной инициативой по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma – GINA), и российскими клиническими рекомендациями по БА. В 2019 г. были опубликованы два обновленных документа по ведению БА: GINA – руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы [33] и федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА Российского респираторного общества [23]. GINA (2019) – документ, собравший все значительные изменения и дополнения о лечении астмы за последние 50 лет [33]. Он построен в форме стратегии, основанной на новой серьезной доказательной базе относительно наилучших способов применения клинических рекомендаций по лечению астмы.

В целом последние международные и федеральные клинические рекомендации по астме являются для специалистов практическим руководством при

выборе оптимальной тактики ведения таких больных.

БА является распространенным заболеванием на земном шаре. Сегодня во всем мире БА страдает не менее 358 млн человек — это от 4 до 10% взрослого населения планеты, к 2025 г. этот показатель может составить 400 млн [23, 33]. Чаще всего БА встречается в таких странах, как Великобритания, Соединенные Штаты Америки, Израиль, Ирландия. В этот список также попадают страны Центральной Америки, а также Новая Зеландия и Австралия [9, 33]. Однако истинная ее распространенность существенно превышает эту цифру, так как у большинства пациентов заболевание диагностируется с существенным запозданием. БА болеют лица обоего пола и во всех возрастных группах. В России распространенность БА среди взрослых колеблется от 5,6 до 7,3%, что превосходит частоту встречаемости инсульта, ишемической болезни сердца, рака молочной железы, пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [23, 32].

В структуре БА легкая форма болезни занимает ведущее место – от 50 до 75%. Своевременная диагностика астмы у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни [9].

Социально-экономические потери от БА не снижаются и в совокупности превышают ежегодно 37 млрд руб. Врачи на практике отмечают выраженную

тенденцию к приобретению пациентами более доступных лекарственных препаратов-аналогов [10]. Безусловно, государство постепенно увеличивает норматив финансовых затрат. Так, в 2017 г. сумма, выделяемая из бюджета на одного льготника в месяц, составила 807,2 руб. Но этого явно недостаточно для обеспечения необходимыми лекарственными средствами пациентов, страдающих БА [2, 33].

Одной из важнейших эпидемиологических проблем БА является смертность. Во всем мире ежегодно от БА умирают 180 тыс. человек. Основной причиной смертности больных БА являются ошибки в лечении, а именно недостаточное применение противовоспалительных препаратов, несоблюдение больными врачебных рекомендаций или неадекватная оценка тяжести заболевания медицинскими работниками.

Во всех документах GINA приводится практически идентичное определение БА, которая является гетерогенным заболеванием и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, экспираторная одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [20, 33]. В GINA (2019) сосредоточено внимание на контроле БА и практическом всестороннем подходе к ведению таких пациентов, также выделены две важные составляющие – контроль симптомов и оценка факторов риска неблагоприятных исходов [9, 23].

В основе патогенеза БА наряду с воспалительной реакцией отмечается формирование структурных изменений [20, 23]. Эти изменения представляют собой необратимую трансформацию и рассматриваются как процесс ремоделирования бронхов, который включает в себя гиперплазию бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры бронхиальных стенок, увеличение васкуляризации подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз. Чрезвычайно важным на современном этапе является поиск маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза БА. Благодаря научным достижениям в изучении механизмов развития БА стало понятно, что неконтролируемые персистирующие симптомы астмы возникают благодаря особому типу воспаления, которое называют воспалением 2-го типа [34]. Оно обусловлено дисбалансом в работе иммунной системы. Согласно современным данным, воспаление 2-го типа также лежит в основе других заболеваний, таких как аллергический ринит, полипы носа и атопический дерматит. Схожие механизмы развития указанных заболеваний могут частично объяснить причины, по которым многие пациенты, страдающие БА среднетяжелого и тяжелого течения, также имеют некоторые из перечисленных заболеваний.

Согласно классификации БА различают по степени тяжести и уровню контроля. Тяжесть БА устанавливается в зависимости от того, на какой ступени лечения удается достичь у пациента контроля астмы. Различают три уровня контроля: полный, частичный и отсутствие контроля. При оценке контроля необходимо учитывать не только клинические проявления БА, но и возможные будущие риски (обострения, ухудшение функции легких, побочные эффекты препаратов). Одной из важных причин неполного контроля БА служит подход к лечению без учета механизмов воспаления, обуславливающих клиническое течение заболевания.

До сих пор по всему миру наблюдается низкий уровень излечения от БА [2, 5, 16]. Несмотря на достижения в лечении астмы, 57% пациентов, получающих лечение в европейских странах, не достигают контроля над заболеванием [23]. Термин «трудно поддающаяся лечению» БА применяется в том случае, когда пациент не достигает приемлемого уровня контроля над астмой при лечении, а такие факторы, как сопутствующие заболевания, неудовлетворительная приверженность терапии, воздействие аллергенов и факторов риска, препятствуют достижению хорошего контроля БА [17, 23].

Важную роль в развитии обострения БА играют так называемые «независимые факторы риска». При этом главным фактором считается неконтролируемая астма [11]. Основными факторами считаются наличие  $\geq 1$  серьезного обострения за последние 12 мес. и эпизоды интубации у пациентов, страдающих БА. В качестве дополнительного независимого фактора риска добавлена высокая степень бронхиальной обструкции [23, 33]. Риск обострения повышает наличие любых из нижеследующих факторов:

1. Частое использование короткодействующих бета-агонистов (КДБА) (предиктор повышения смертности при использовании  $>200$  доз в месяц).
2. Неадекватная терапия ингаляционными кортикостероидами (ИКС) (отсутствие в схеме лечения ИКС, низкая приверженность лечению).
3. Нарушение техники и режима ингаляций.
4. Снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) ( $\leq 60\%$ ), высокая степень бронхиальной обструкции.
5. Эозинофилия в мокроте или периферической крови.
6. Увеличение фракции выдыхаемого оксида азота ( $FeNO$ ) у взрослых с аллергической БА, принимающих ИКС.
7. Коморбидность (ожирение, хронический риносинусит, диагностированная пищевая аллергия).
8. Беременность.

Помимо вышеуказанного, вероятность развития обострений повышается при неадекватном употреблении оральных кортикостероидов, высоких доз ИКС, а также ингибиторов цитохрома Р 450. В качестве дополнительных факторов риска, способствующих постоянному ограничению воздушного потока, ука-

зываются профессиональное облучение, курение, гиперсекреция слизи [5, 9].

В редакции GINA (2019) был добавлен новый раздел: предменструальная/менструальная астма и астма при беременности [33]. Ухудшение симптомов БА у женщин наблюдается в следующих ситуациях:

- у 20% женщин – перед менструацией и во время менструации;

- у женщин в позднем репродуктивном возрасте, с высоким индексом массы тела и персистирующей тяжелой астмой; для этой когорты характерны дисменорея, укорочение менструального цикла, увеличение длительности кровотечения, обострение респираторных симптомов после приема ацетилсалициловой кислоты [35].

В качестве дополнительного лечения рекомендованы оральные контрацептивы и/или антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

Рекомендации GINA (2019) изменяют подход к лечению БА. Ключевым изменением стал отказ от использования короткодействующих бета-агонистов в качестве терапии скорой помощи [33]. Подчеркивается, что, хотя препараты и использовались на протяжении 50 лет для быстрого облегчения симптомов, они не защищают пациентов от серьезных обострений, а регулярное или частое использование короткодействующих бета-агонистов повышает риск обострений астмы и приводит к росту смертельных исходов [5].

Вместе с тем не утратила актуальности сформулированная в 1969 г. А.Д. Адо и П.К. Булатовым классификация, согласно которой БА подразделяют на инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую) [3]. Кроме того, в повседневной клинической практике широко применяют клинико-патогенетические варианты БА, разработанные в 1982 г. Г.Б. Федосеевым [24].

Индикатором патофизиологического ответа на терапевтическое воздействие служит биомаркер – физикальный или лабораторный параметр. Н.И. Ильина [8] отметила, что современные лабораторные биомаркеры, такие как оксид азота в выдыхаемом воздухе, остеопонтин, периостин не могут использоваться в ежедневной практике. Единственным надежным лабораторным биомаркером, используемым в реальной клинической практике, остается уровень эозинофилии (кровь, мокрота, назальный секрет).

В новых рекомендациях предусмотрен четкий диагностический алгоритм для врача. Выявление вариабельной обструкции – важный этап диагностики БА. Для ее подтверждения изучают функцию внешнего дыхания. Без функциональной диагностики исследования проходимости бронхов говорить о БА нецелесообразно. Учитываются следующие данные об ограничении дыхательного потока:

- при низком объеме форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) соотношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) было также ниже нормы;

- вариабельность легочной функции выше, чем у здоровых лиц;

- повышение ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более и/или на  $\geq 200$  мл и более от исходного значения через 10–15 мин после ингаляции бронходилататора (обратимость воздушного потока);

- средняя ежедневная суточная вариабельность пиковой скорости выдоха 10% и более;

- повышение ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более и на 200 мл и более от исходного значения после 4 недель противовоспалительного лечения;

- более выраженная вариабельность и длительность симптомов свидетельствуют в пользу астмы;

- при тяжелых обострениях или вирусных инфекциях бронхиальная обструкция может стать необратимой [25, 29, 33].

В реальной практике часто бывает трудно различить БА и хроническую обструктивную болезнь легких, поскольку оба заболевания имеют сходный механизм – хроническое воспаление и обструкцию дыхательных путей, которые при выполнении обычной спирометрии формируют сходные паттерны [21]. Обратимость обструкции у больных БА ограничена ввиду необратимости структурных изменений, возникающих вследствие перестройки дыхательных путей. Поэтому расширенное обследование функции легких, включающее оценку общей емкости легких или диффузионной способности легких, может быть полезно для разграничения этих двух заболеваний [5, 20].

Весьма информативна в этом случае современная лучевая диагностика, в частности рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). Был даже предложен фенотип БА, основанный на КТВР-картине. Установлены визуальные характеристики БА: сужение просвета дыхательных путей, ограниченная деформация легких и высокая частота «воздушных ловушек» [6].

В последнее время для выработки персонализированного подхода к ведению больных БА предлагается выделение отдельных фенотипов [7, 13, 20]. Под фенотипами БА следует понимать выделение пациентов с возрастными, патогенетическими и клиническими особенностями этого заболевания, которые целесообразно учитывать при диагностике, подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных [5, 13].

Описаны различные фенотипы БА при распределении больных по кластерам. Биологические или воспалительные фенотипы БА характеризуют тип воспаления дыхательных путей: эозинофильный (эозинофилы мокроты >3%; преимущественно при T<sub>2</sub>-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА), нейтрофильный (нейтрофилы 61–76% и более в мокроте; при не-T<sub>2</sub>-эндотипе БА), смешанный гранулоцитарный (эозинофилы >3% и нейтрофилы 61–76% и более) и малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствием только резидентных клеток) [2, 8, 13].

Выделяют следующие клинические фенотипы БА [9, 20, 23]:

БА аллергическая: наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Исследование мокроты выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА хорошо отвечают на терапию ИКС.

БА неаллергическая: чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, незозинофильным, нейтрофильным, смешанным, малогранулоцитарным, или в мокроте может содержаться небольшое количество клеток воспаления. Часто пациенты хуже отвечают на лечение ИКС.

БА с поздним началом: у некоторых лиц, чаще у женщин, астма начинается во взрослом возрасте. Эти пациенты не страдают аллергией. Часто им требуются более высокие дозы ИКС, или они относительно плохо отвечают на лечение ИКС.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, особенно при отсутствии базисной терапии, развивается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг) при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни легких у данного пациента.

БА у больных, страдающих ожирением: пациенты, страдающие ожирением и БА, часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

На сегодняшний день в России есть возможности для успешного лечения больных БА согласно международным рекомендациям и стандартам. Долгосрочными целями при этом являются достижение хорошего контроля над симптомами болезни, поддержание нормального уровня активности пациентов, а также минимизация будущих рисков обострений, формирования необратимой бронхообструкции и развития побочных эффектов терапии. В то же время существует достаточно большое количество нерешенных вопросов в лечении больных БА [12]. В процессе лечения могут возникнуть так называемые барьеры: недостаточный контроль над течением заболевания, низкий уровень приверженности пациентов к поддерживающей терапии, склонность чрезмерно полагаться на препараты для купирования симптомов, недостаточность обучения больных.

Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений заболевания [23, 33]. Выбор медикаментозного лечения зависит от тяжести астмы до назначения терапии и текущего контроля БА при уже проводимой терапии.

Существуют следующие виды медикаментозной терапии БА:

– регулярная, контролирующая (базисная): применяется длительно; препараты уменьшают воспаление в дыхательных путях, способствуют контролю симптомов, уменьшают риск обострений;

– симптоматическая (скорая помощь): применяется по необходимости, облегчает острые симптомы.

В качестве базисной терапии рекомендуется использовать ступенчатый принцип с усилением или уменьшением терапии в зависимости от ее эффективности и клинической картины. При неэффективности терапии необходимо переходить на более высокую ступень, но прежде необходимо исключить неучтенное влияние неправильной техники ингаляции, воздействия аллергенов и факторов риска, возможность неправильной постановки диагноза. Снижение ступени возможно при достижении контроля БА, но не ранее чем через 3 месяца после достижения контроля и низком риске обострений. Полная отмена ИКС не рекомендуется. На каждой ступени терапии пациенты могут использовать препараты неотложной помощи.

1-я ступень (легкая интермиттирующая БА). Возможно назначение низких доз ИКС (будесонид 200–400 мкг/сутки, флутиказон 100–250 мкг/сутки, циклесонид 80–160 мкг/сутки, беклометазон 200–500 мкг/сутки). В случае эпизодов ухудшения или учащения симптомов назначается регулярная терапия, как для 2-й ступени.

2-я ступень (легкая персистирующая БА). Необходим регулярный прием одного из поддерживающих препаратов, обычно ИКС в низких дозах. Альтернативой являются антилейкотриеновые препараты (АЛР) (монтелукаст). ИКС более эффективны, чем АЛР. В случае недостаточной эффективности рекомендуется переход на 3-ю ступень.

3-я ступень (среднетяжелая персистирующая БА). Рекомендуется назначение комбинированных ИКС с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) в низких и средних дозах (дозы рассчитываются по ИКС; максимальная дозировка ДДБА составляет в сутки для формотерола – 54 мкг, для сальметерола – 100 мкг, для вилантерола – 22 мкг). Комбинации формотерола/будесонида в режиме «единого ингалятора». Альтернативой комбинированным препаратам может быть: а) моно-ИКС в средних или высоких дозах (будесонид – 400–2000 мкг/сутки, флутиказон – 250–1000 мкг/сутки, циклезонид – 160–640 мкг/сутки, беклометазон – 500–2000 мкг/сутки) или б) моно-ИКС в низких дозах плюс АЛР (или теофиллин замедленного высвобождения).

4-я ступень (тяжелая персистирующая БА). Рекомендуется назначение комбинированных ИКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Для пациентов с частыми обострениями БА в анамнезе рекомендуется добавление тиотропия бромида в виде респиратора на фоне комбинации формотерола/будесонида в режиме «единого ингалятора». Альтернативой комбинированным препаратам на этой ступени может быть на-

значение моно-ИКС в средних/высоких дозах плюс АЛР (или теofilлин замедленного высвобождения).

5-я ступень (тяжелая, неконтролируемая БА на фоне терапии 4-й ступени, но с сохраняющимися ежедневными симптомами и частыми обострениями). Требуется добавление препаратов тиотропия в виде мягкого туманного ингалятора и/или пероральных ГКС в минимальных дозировках (эквивалент преднизолона  $\leq 7,5$  мг/сут). При среднетяжелой или тяжелой астме с аллергическим генезом, не контролируемой комбинацией других препаратов (включая высокие дозы ИКС или пероральные стероиды), целесообразно применение дополнительной терапии (таргетной, биологической): анти-IgE, анти-интерлейкин (ИЛ)-5, анти-ИЛ-4/13 [12, 20, 33].

Согласно руководству GINA (2019), монотерапия коротко действующими бета-агонистами (КДБА) по потребности более не рекомендуется в качестве симптоматической терапии для лечения БА. Рекомендовано применение комбинации низких доз ИКС – формотерола по потребности. Комбинированные препараты, содержащие ИКС и ДДБА (формотерол/будесонид) могут использоваться в режиме «единого ингалятора» (доступно для дозировок 4,5/80 и 4,5/160 мкг) с возможностью как контролирующего применения, так и купирования симптомов у пациентов, страдающих любой степенью тяжести БА [11, 22]. Концепция единого ингалятора для лечения больных БА успешно применяется более 10 лет: помогает соблюдать правильную технику ингаляции и способствует приверженности к лечению у больных БА, снижая частоту обострений заболевания.

Появление биологической терапии может полностью изменить подход к лечению тяжелой БА, предоставляя пациентам новые возможности контроля над заболеванием [8, 14]. Биологические препараты специфично воздействуют на ключевые механизмы воспаления, благодаря чему достигается быстрое улучшение и стойкий контроль клинических проявлений. Разработка иммунобиологических препаратов привела к появлению молекулярно-прицельной (таргетной) терапии БА. До недавнего времени в России было зарегистрировано 4 иммунобиологических препарата, относящихся к группе фенотип-обусловленных способов терапии тяжелой БА: омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб. Эти препараты показаны для терапии аллергической тяжелой БА (омализумаб) и эозинофильной тяжелой БА (меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб). В апреле 2019 г. в Российской Федерации к этой группе был добавлен бенрализумаб, предназначенный для лечения тяжелой БА с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии [30, 36].

Один из первых биологических препаратов – омализумаб (анти-IgE) – включен в клинические рекомендации как препарат пятой ступени терапии атопической БА [20, 23, 33]. Применение омализумаба зависит от исходного уровня IgE, массы тела

пациента. Дополнительным фактором в пользу терапии омализумабом является наличие у пациента аллергической крапивницы. Данный препарат применяется длительно, регулярными инъекциями – 1 раз в 2–4 недели.

К таргетным препаратам, направленно воздействующим на ИЛ-5, относят меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб [15, 37]; на ИЛ-4 и ИЛ-13 – дупилумаб.

Меполизумаб (нукала) – моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-5 – может помочь больным тяжелой атопической БА с эозинофильным фенотипом воспаления, недостаточно контролируемым, несмотря на терапию омализумабом [37]. Препарат «Нукала» назначается в дополнение к стандартной терапии по 100 мг в виде подкожной инъекции 1 раз в 4 недели.

Реслизумаб (синкейро) сходен с механизмом действия меполизумаба. Бенрализумаб (фазенра) представляет собой антиэозинофильное гуманизованное моноклональное антитело. Он связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому ИЛ-5 (IL-5R $\alpha$ ), обладая высоким сродством и специфичностью. Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. По механизму действия бенрализумаб – это единственный биологический препарат для лечения БА, который приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов, что обеспечивает почти полное исчезновение эозинофилов в периферической крови в первые 24 ч [36].

Дупилумаб (дупиксент) является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с 1L-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13.

Дупилумаб блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ s) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами воспаления 2-го типа (в том числе продуцируемые и Th2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез атопических заболеваний.

Иммунобиологические препараты, по сравнению с известной базисной терапией, отличаются высокой стоимостью и на практике не всегда доступны для пациентов [8].

Основу терапии БА по-прежнему составляют ИКС, полностью подавляющие воспаление. Выбор наилучшего препарата затруднителен. Дело в том, что все ИКС имеют достаточную для клинического эффекта противовоспалительную активность. Эффективность в конечном итоге выходит на плато, и дальнейшее увеличение дозы на нее не влияет. Приверженность к лечению (комплаентность) пациентов значительно снижается в ходе длительной терапии, лишь половина больных продолжают ежедневно использовать ИКС.

Современным направлением в лечении БА считается использование в качестве стартовой терапии комбинированных препаратов, обеспечивающих мак-

симптомный контроль над болезнью. Добавление к ИКС препаратов ДДБА существенно повышает эффективность и безопасность противоастматической терапии [5, 20, 23]. Согласно GINA, снижая объем терапии, необходимо уменьшать на 50% дозу ИКС, не отменяя ДДБА. К сожалению, достичь идеального контроля над симптомами заболевания удается не всегда. Этому мешает низкая приверженность пациентов лечению: по оценкам экспертов, около половины пациентов, страдающих астмой, при длительной терапии не принимают назначенных врачом препаратов (нарушаются кратность приема, дозировка, постоянство терапии). Причин несколько: недооценка пациентом тяжести своего заболевания, недовольство врачом, неудобный режим приема лекарственного средства, сложное для применения дозирующее ингаляционное устройство и неадекватная техника использования ингалятора, побочные эффекты, удаленность аптек, стероидофобия, прекращение назначенной врачом терапии после достижения контроля астмы в течение определенного периода. Кроме того, существенным препятствием на пути лечения БА является низкая доступность профильной медицинской помощи (нехватка специалистов в регионах) и необходимых лекарственных препаратов (как правило, комбинированных препаратов базисной терапии). Для преодоления вышеперечисленных проблем необходимо, чтобы врачи и пациенты были полностью обучены современным вариантам терапии БА.

Таким образом, современный подход к терапии БА обеспечивает устранение не только хронического воспаления, но и динамического воспаления, вызванного триггерами [1, 22]. Если неэффективность лечения ИКС является истинной, то при назначении лечения следует учитывать эндотипы БА, которые определяют мишени для фармакотерапии [2, 8, 31]. Для второго типа воспаления характерно повышение уровней Ig E, FeNO, эозинофилов, периостина; дополнительными возможностями в терапии таких больных являются анти-IgE-препараты, системные глюкокортикостероиды, антихолинергические препараты длительного действия. Перспективы терапии – анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-5R, анти-ИЛ-13, антиИЛ-4/ИЛ-13 [9, 22, 33].

Для первого типа воспаления характерно снижение количества эозинофилов, нормальное или пониженное количество Ig E и FeNO, а также повышение количества нейтрофилов [9]. Дополнительными возможностями в терапии таких больных являются системные глюкокортикостероиды и антихолинергические препараты длительного действия. Перспективы терапии – макролиды, низкие дозы теофиллина и биологические препараты – анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-17R.

Использование биологических препаратов является таргетным резервным подходом к терапии больных БА [2, 33, 37].

В сентябре 2019 г. Европейское респираторное общество и Американское торакальное общество

опубликовали руководство по лечению тяжелой астмы.

Экспертами Европейского респираторного общества рекомендуются следующие критерии и подходы к лечению тяжелой БА:

- стратегия с применением анти-IL5-терапии у взрослых, страдающих тяжелой неконтролируемой астмой с эозинофильным фенотипом, и у пациентов, страдающих тяжелой кортикостероид-зависимой астмой;

- применение порогового уровня эозинофилов в крови  $\geq 150/\mu\text{L}$  для инициации анти-IL5-терапии у взрослых, страдающих тяжелой астмой и частыми обострениями;

- применение порогового уровня эозинофилов в крови  $\geq 260/\mu\text{L}$  для выявления взрослых, страдающих тяжелой аллергической астмой, которые получают пользу от анти-IgE терапии;

- применение порогового уровня FeNO  $\geq 19,5$  частей на миллиард для выявления взрослых, страдающих тяжелой аллергической астмой, которые получают пользу от анти-IgE терапии;

- у взрослых, страдающих тяжелой неконтролируемой астмой, несмотря на лечение по шагу 4 – 5 по GINA, рекомендуется добавление к лечению тиотропия;

- пробное лечение с применением макролидов для снижения обострений БА у взрослых, принимающих терапию по 5-й ступени GINA, у которых остаются персистирующие симптомы или неконтролируемая астма.

- применение дупилумаба у взрослых, страдающих тяжелой эозинофильной астмой, и у пациентов, страдающих тяжелой кортикостероид-зависимой астмой, вне зависимости от уровня эозинофилов.

После начала лечения необходимо наблюдение пациента в течение 1–3 мес., а затем контроль каждые 3–12 мес. (за исключением периода беременности – в этом случае пациентку необходимо консультировать каждые 4–6 недель). После обострения пациент должен сделать контрольный визит к врачу в течение недели.

Другие способы лечения могут рассматриваться как дополнение к фармакотерапии в достижении контроля над симптомами и снижении риска обострений. Доказательства высокой эффективности получены для следующих рекомендаций:

При каждом визите курящего пациента акцентировать его внимание на необходимости отказаться от вредной привычки, одновременно обеспечив ему доступ к консультациям и информационным ресурсам; также посоветовать близким или опекунам пациента исключить курение в его окружении.

Поощрять людей, страдающих астмой, к регулярной физической активности, которая благоприятно влияет на здоровье. Предоставлять рекомендации относительно купирования бронхоспазма, вызванного физическими упражнениями.

В случае профессиональной астмы тщательно собрать анамнез, выявить и устранить воздействие профессиональных аллергенов.

Перед назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (включая ацетилсалициловую кислоту) уточнить наличие/отсутствие БА.

Таким образом, учение о патогенезе и лечении БА постоянно развивается и совершенствуется. Реальная клиническая практика по-прежнему отличается от существующих инициатив и рекомендаций, терапевтическое сотрудничество пациентов оставляет желать лучшего. Дальнейшего изучения требует проблема персонализированной терапии и гибкого дозирования препаратов, применяемых в лечении БА.

### Литература

- Авдеев, С.Н. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО / С.Н. Авдеев [и др.] // *Практ. пульмонология*. – 2017. – № 1. – С. 82–92.
- Авдеев, С.Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. / С.Н. Авдеев [и др.] // *Пульмонология*. – 2018. – № 28 (3). – С. 341–358.
- Адо, А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы / А.Д. Адо, П.К. Булатов. – М., 1969. – 241 с.
- Баранов, В.Л. Изменения легочной микроциркуляции у больных бронхиальной астмой с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в разных возрастных группах / В.Л. Баранов, М.А. Харитонов, М.И. Хрусталева // *Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система: проблемы, задачи, пути решения: мат. конф. Северо-Западного региона РФ*. – СПб.: ВМА, 2007. – С. 4–5.
- Барановская, Т.В. Тяжелая бронхиальная астма – 2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов / Т.В. Барановская [и др.] // *Практ. пульмонология*. – 2018. – № 3. – С. 52–64.
- Бродская, О.Н. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика / О.Н. Бродская // *Мед. совет*. – 2017. – № 18. – С. 95–101.
- Визель, А.А. Бронхиальная астма с поздним началом: возможности персонализированной терапии / А.А. Визель [и др.] // *Практическая пульмонология*. – 2018. – № 1. – С. 12–16.
- Ильина, Н.И. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н.И. Ильина [и др.] // *Росс. аллергологический журн.* – 2017. – № 14 (3). – С. 5–18.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению атопической БА / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Росс. респираторное общество, 2017. – 53 с.
- Колбин, А.С. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России / А.С. Колбин [и др.] // *Практ. пульмонология*. – 2015. – № 4. – С. 10–17.
- Короткевич, А.А. Трудно поддающаяся лечению бронхиальная астма: клинико-функциональные особенности и качество жизни пациентов / А.А. Короткевич [и др.] // *Молодой ученый*. – 2018. – № 16. – С. 32–35.
- Лещенко, И.В. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов / И.В. Лещенко [и др.] // *Мед. совет*. – 2019. – № 6. – С. 52–57.
- Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // *Практ. пульмонология*. – 2014. – № 2. – С. 2–11.
- Ненашева, Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее / Н.М. Ненашева // *Consilium medicum*. – 2016. – № 18 (11). – С. 30–38.
- Ненашева, Н.М. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа / Н.М. Ненашева [и др.] // *Пульмонология*. – 2017. – № 27 (4). – С. 515–528.
- Рамазанова, К.А. Бронхиальная астма: учебное пособие для слушателей клинической ординатуры 1 факультета и циклов усовершенствования врачей (6 и 7 факультетов) / К.А. Рамазанова [и др.]. – СПб.: ВМА, 2014. – 94 с.
- Рамазанова, К.А. Тяжелая бронхиальная астма: учебное пособие для слушателей клинической ординатуры 1 факультета и циклов усовершенствования врачей (6 и 7 факультетов) / К.А. Рамазанова, М.А. Харитонов, Р.Р. Садыков. – СПб.: ВМА, 2014. – 52 с.
- Рудаков, Ю.В. Характер изменений активности системы комплемента у больных бронхиальной астмой с дебютом заболевания в пожилом возрасте / Ю.В. Рудаков, С.Б. Шустов, М.А. Харитонов // *Мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины»*. – СПб.: Человек и его здоровье, 2012. – С. 98.
- Рудаков, Ю.В. Характер изменений симпатoadреналовой системы у больных бронхиальной астмой с дебютом заболевания в пожилом возрасте / Ю.В. Рудаков, С.Б. Шустов, М.А. Харитонов // *Сб. тр. XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания (г. Уфа)*. – 2011. – № 83. – С. 66–67.
- Салухов, В.В. Практическая пульмонология: Руководство для врачей / В.В. Салухов, М.А. Харитонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
- Трофимов, В.И. Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей и у взрослых / В.И. Трофимов [и др.] // *Мед. совет*. – 2016. – № 15. – С. 28–32.
- Фассахов, Р.С. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести / Р.С. Фассахов // *Русс. мед. журн.* – 2017. – № 25 (3). – С. 221–226.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Росс. респираторное общество. – 2019. – 97 с.
- Федосеев Г.Б. Концептуальная схема бронхиальной астмы с аллергическим патогенезом заболевания / Проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы. – Л., 1981. – С. 9–13.
- Харитонов, М.А. Функция внешнего дыхания в практической пульмонологии / М.А. Харитонов [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2013. – 115 с.
- Харитонов, М.А. Роль гипофизарно-гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин / М.А. Харитонов, М.В. Куандыкова // *Акт. вопр. пульмонологии, кардиологии и эндокринологии: мат. Росс. научн.-практ. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения академика Н.С. Молчанова*. – СПб.: ВМА, 2009. – С. 61–65.
- Харитонов М.А. Диастолическая дисфункция у больных бронхиальной астмой / М.А. Харитонов, М.И. Хрусталева // *Сб.-резюме: 16-й Национал. конгресс по болезням органов дыхания*. – СПб., 2006. – № 753. – С. 207.
- Харитонов, М.А. Влияние бронхиальной астмы и проводимой терапии на функциональное состояние

- гипофизарно-гонадной системы у мужчин / М.А. Харитонов, М.В. Куандыкова, В.Л. Баранов // Мат. межрегион. научно-практ. конф. «Эндокринология Северо-Запада России – 2011». – СПб., 2011. – С. 30–31.
29. Шустов, С.Б. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии / С.Б. Шустов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 410–418.
30. Chipps, B.E. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma / B.E. Chipps [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2018. – Vol. 120. – № 5. – P. 504–511.
31. Chung, K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies / K.F. Chung // J. Intern. Med. – 2016. – Vol. 279. – № 2. – P. 192–204.
32. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 963–974.
33. European Respiratory Society. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019 // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 919–928.
34. Fahy, J.V. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many / J.V. Fahy // Nat. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 57–65.
35. Israel, E.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults / E.K. Israel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377. – № 10. – P. 965–976.
36. Laviolette, M. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthma with sputum eosinophilia / M. Laviolette [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 132. – № 5. – P. 1086–1096.
37. Ortega, H.G. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – № 15. – P. 1198–1207.

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, A.A. Zaycev, K.A. Ramazanova, K.V. Asyamov

### The modern significant of the bronchial asthma

**Abstract.** A review of modern literature on the diagnostic algorithm of bronchial asthma and a detailed examination of all its stages is presented. It is known that bronchial asthma is the most common form of the disease, prone to progression to more severe forms, but fraught with the development of exacerbations, even fatal. Often, general practitioners perceive bronchial asthma as a manageable, understandable disease, for the successful treatment of which it is enough to identify and isolate the allergen, as well as prescribe therapy. Understanding the mechanisms of development of bronchial asthma helps to increase the effectiveness of the diagnosis and treatment of asthma, preferably taking into account the phenotype. Determining the phenotypic characteristics of bronchial asthma is a requirement of the time, because personalized medicine does not yet require the creation of a separate drug, diagnostic or prophylactic method for each individual patient, but it requires the selection of patients (allocation of subpopulations / clusters / phenotypes of bronchial asthma) that are most responsive to a particular drug, a method for diagnosing or preventing a disease. The essence of phenotyping in medicine is the optimization of diagnosis, treatment and prevention. The central and most studied links of the pathogenetic mechanism and its variants of development are described, phenotypes of bronchial asthma are discussed, as well as options for basic and targeted therapy of bronchial asthma. The necessity of studying personalized therapy and flexible dosing of drugs used in the treatment of bronchial asthma is emphasized.

**Key words:** bronchial asthma, epidemiology of the bronchial asthma, severe forms of the bronchial asthma, the modern clinical guidelines for diagnostic of the bronchial asthma, the phenotypes of the bronchial asthma, the personal target therapy of the bronchial asthma, combined inhalation therapy of the bronchial asthma.

Контактный телефон: +7-911-038-73-52; e-mail: vmeda-nio@mil.ru