

**Ассоциация русскоговорящих специалистов в области
респираторной медицины
Российское респираторное общество
Российская ассоциация аллергологов и клинических
иммунологов**

Согласительный доклад объединенной группы экспертов

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Состав объединенной группы экспертов:

*Барановская Татьяна Васильевна¹ (Беларусь), Белевский Андрей
Станиславович² (Россия), Восканян Андраник Гайкович³ (Армения),
Гаджиев Кямал Мудафаевич⁴ (Азербайджан), Давлеталиева Нуриля
Эмильбековна⁵ (Кыргызстан), Емельянов Александр Викторович⁶ (Россия),
Курбачева Оксана Михайловна⁷ (Россия), Княжеская Надежда
Павловна⁸ (Россия), Мукатова Ирина Юрьевна⁹ (Казахстан),
Ненашева Наталия Михайловна (Россия)¹⁰*

2018 год

Оглавление:

¹ - ГУО БелМАПО, доцент. ²- Заведующий кафедрой пульмонологии РНИМУ им Н.И.Пирогова. ³- ООО «Бнабужутюн» (МЦ диагностика и лечения хронических болезней легких), председатель, клинический руководитель, профессор. ⁴ Заместитель председателя Азербайджанское Респираторного Общества, д.м.н., профессор, госпиталь Mediland. ⁵- Кыргызская Государственная Медицинская Академия (КГМА) имени И.К. Ахунбаева, профессор. ⁶- Заведующий. кафедрой пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова. ⁷ – Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ НИИ иммунологии ФМБА, профессор. ⁸ – Доцент кафедры пульмонологии РНИМУ им Н.И.Пирогова. ⁹- Председатель Ассоциации специалистов респираторной медицины г. Астаны, д.м.н., профессор. ¹⁰ - Профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии РНМАПО

Оглавление.....	2
Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
Эпидемиология.....	5
Кодирование по МКБ-10. Фенотипы ТБА.....	6
Формулировка диагноза. Примеры.....	7
Основные принципы дифференциальной диагностики ТБА.....	8
Патогенез ТБА.....	8
Направление.....	9
Причины обострения ТБА. Факторы риска обострения.....	11
Клиническая оценка пациента, при обострении ТБА.....	12
Лечение. Цели терапии ТБА.....	13
Моноклональные антитела, применяемые в лечении ТБА.....	17
Особенности назначения препаратов биологической терапии при ТБА.....	21
Заключение.....	23
Список рекомендуемой литературы.....	24

Ключевые слова:

- бронхиальная астма
- тяжелая бронхиальная астма
- бронхиальная астма у взрослых
- бронхиальная астма у детей и подростков
- диагностика бронхиальной астмы
- лечение бронхиальной астмы
- обострение бронхиальной астмы
- аллергология и иммунология
- пульмонология
- иммунобиологические препараты
- моноклональные антитела
- системные кортикостероиды (СКС)

Список сокращений:

- PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом
EMA – European Medical Agency
FDA – Food and Drug Administration (USA)
GCP – Good Clinic Practice
АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
БА – бронхиальная астма
ТБА – тяжелая бронхиальная астма
БГР – бронхиальная гиперреактивность
ГКС – глюкокортикостероиды
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДДАХ – длительно действующие антихолинергики
ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты
ДДБД – длительно действующие бронходилататоры
ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
КДАХ – короткодействующие антихолинергики
КДБА – короткодействующие β₂-агонисты
КПТ – кожные прик-тесты
КТ – компьютерная томография
НВЛ – не инвазивная вентиляция легких
НЯ – нежелательные явления
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Термины и определения:

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА)— это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA (Рис.2) [1] (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛП/теофиллином) в предыдущий год или применения системных ГКС $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [27]. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием, по крайней мере, одного из следующих признаков:

- Плохой контроль симптомов: АСQ $> 1,5$; АСТ < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- Частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью > 3 дней каждый) в предыдущий год;
- Серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- Ограничение бронхиальной проходимости: ОФВ₁ $< 80\%$ должного (в условиях редуцированного ОФВ₁/ФЖЕЛ, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататора.

Обострения БА – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

Эпидемиология ТБА:

По крайней мере 360 млн. пациентов во всем мире страдают БА [2]. В Российской Федерации по данным недавнего эпидемиологического исследования распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [3], а среди детей и подростков – около 10% [3]. По официальной статистике в Республике Беларусь на учете состоит 68674 взрослых больных БА, из которых больных тяжелой БА около 20%. В Армении, по отчетам «Национального Информационно-Аналитического Центра Здравоохранения» Министерства здравоохранения, ТБА составляет 0,2 % населения, а в целом БА страдают

3,74% взрослых, и 12,6% детей и подростков до 14 лет (по данным регистрационных показателей).

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть больных с трудными для терапии фенотипами БА, к которым относятся тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. К этой категории относятся примерно 510% больных БА, но на лечение этой когорты тратится более половины всех средств, требуемых для лечения всех больных БА [4,5].

Именно у этих больных отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [3,5]. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех поступлений, причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных – в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 5% всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность больных достигает 7%.

Кодирование по МКБ-10:

J45 – Бронхиальная астма:

J45.0 – Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента,

J45.1 – Неаллергическая бронхиальная астма,

J45.8 – Смешанная бронхиальная астма,

J45.9 – Бронхиальная астма неуточненная.

Фенотипы ТБА: (для ТБА характерны те же фенотипы, что и для БА в целом)

❖ **Аллергическая ТБА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на ингаляционную глюкокортикостероидами (ИГКС).

❖ **Неаллергическая ТБА:** чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, не эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.

❖ **Аспириновая ТБА:** выделяют в отдельный фенотип, подчеркивая наличие гиперчувствительности к аспирину и некоторым другим нестероидным противовоспалительным средствам у этих пациентов, а также существенные отличия в ее патогенезе от других фенотипов БА. В основе этого фенотипа чаще присутствует эозинофильное воспаление, характеризующееся интенсивностью, требующей для достижения контроля высоких доз противовоспалительных средств (ИГКС и, нередко, системных ГКС). Нередко больные аспириновой БА имеют хронический ринит с полипозом или полипозный риносинусит, которые утяжеляют течение БА и вынуждают выбирать для лечения этой группы больных высокие дозы интраназальных ГКС и часто использовать системную противовоспалительную терапию.

❖ **ТБА с поздним дебютом:** у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте (старше 40 лет). Эти больные чаще не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или, являются рефрактерными к терапии ингаляционными ГКС.

❖ **ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей:** некоторые пациенты с длительным анамнезом БА развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ у данного пациента.

❖ **ТБА у больных с ожирением:** пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА), может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа - таргетную терапию и направленные методы профилактики. Следует отметить, что одному больному могут быть присущи черты двух и более фенотипов БА, также эта характеристика не является постоянной, и один фенотип может с течением времени присоединять черты другого или полностью трансформироваться в другой фенотип [6].

Формулировка диагноза, в диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена);
- патогенетический вариант/фенотип;
- степень тяжести;
- уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые оказывают влияние на течение БА;
- при наличии – обострения, с указанием его степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза:

Бронхиальная астма: аллергическая, тяжелое контролируемое течение. Аллергический ринит: персистирующий, среднетяжелое течение. Аллергия к аллергенам клещей домашней пыли.

Бронхиальная астма: неаллергическая, тяжелое, частично контролируемое течение. Рецидивирующий полипозный риносинусит. Непереносимость НПВП («аспириновая триада»).

Бронхиальная астма: аллергическая, тяжелое течение (если известно) Обострение средней степени тяжести. Аллергический ринит: сезонный, тяжелое течение. Аллергия к пыльцевым аллергенам (пыльца деревьев).

Бронхиальная астма: неаллергическая, тяжелое течение, обострение тяжелой степени (Астматический статус). Ожирение II ст.

Основные принципы дифференциальной диагностики ТБА:

➤ Диагностика ТБА основана на тех же принципах, что и постановка диагноза БА в целом. Подробно диагностические критерии, методы обследования при подозрении на БА у взрослых и детей описаны в национальных и международных рекомендациях [1,8].

➤ При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак. Эти характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться.

➤ Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

➤ Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Она может быть оценена, когда пациент получает лечение препаратами для длительного контроля в течение нескольких месяцев. При достижении контроля, объем терапии может быть уменьшен.

➤ Тяжесть БА – не статичная характеристика и она может меняться.

Патогенез ТБА:

Изучение патогенеза ТБА сфокусировано в настоящее время на характеристике воспаления, ассоциированного с астмой. Гистологические исследования биопсийного материала из лёгких больных ТБА продемонстрировали существование двух вариантов. Первый ассоциирован с повышенным содержанием эозинофилов и утолщением базальной мембраны.

Второй характеризуется низким содержанием эозинофилов и отсутствием изменений в субэпителиальной базальной мембране. Разница между этими типами воспалительных и структурных изменений предположительно связана с двумя отличающимися друг от друга вариантами патогенеза ТБА [9].

Не инвазивное изучение фенотипов БА предполагает исследование образцов мокроты на предмет содержания гранулоцитов. Повышенным содержанием эозинофилов в мокроте считается содержание более 2% от всех лейкоцитов, содержащихся в образце [9]. Воспалительный каскад, приводящий к эозинофилии мокроты, называют 2 типом воспаления, «аллергическим», реализуемым с участием Т-хелперов 2 типа (Th-2) и врожденными лимфоидными клетками 2 типа (ILC-2). Для этого типа воспаления характерно повышение уровня ИЛ-4, 5, 13 и гранулоцитарно-макрофагального колони стимулирующего фактора, способствующего выживанию эозинофилов. Перечисленные цитокины также влияют на базофилы и тучные клетки [10].

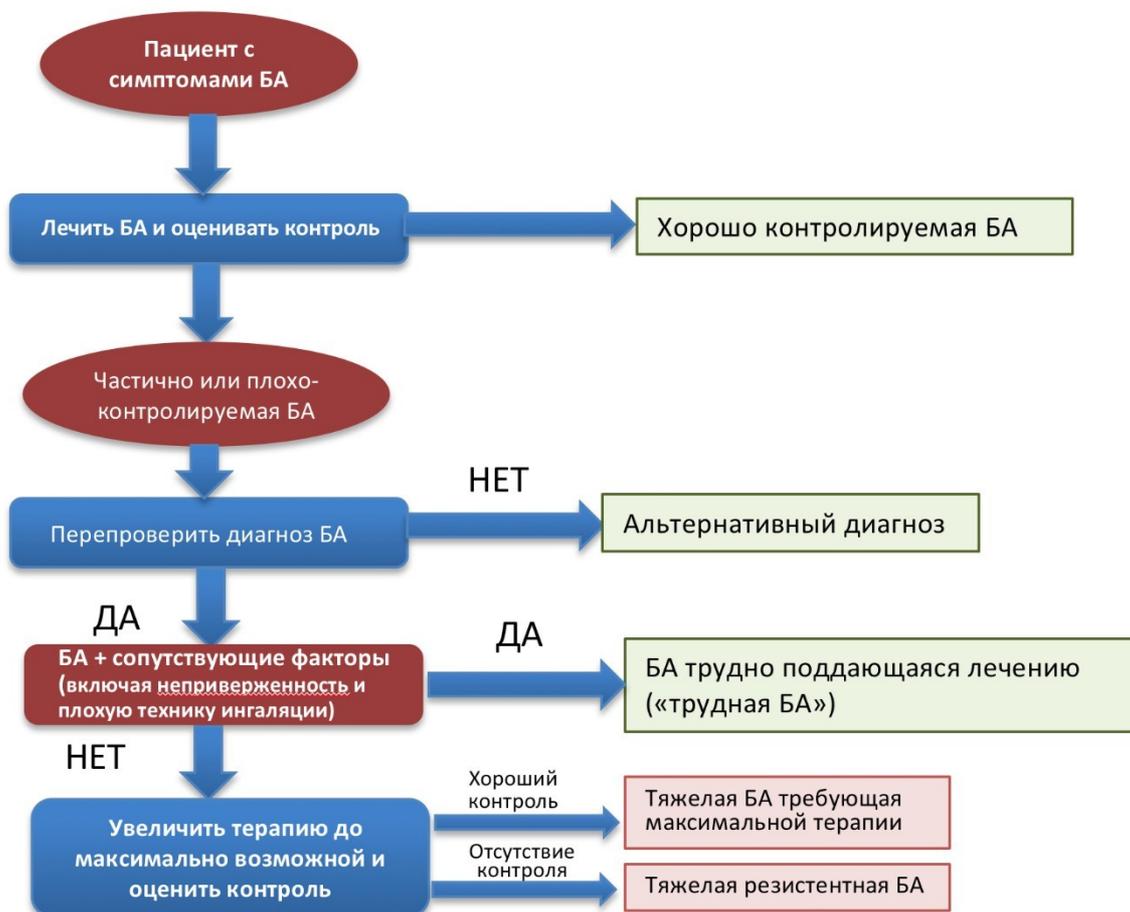
В образцах мокроты больных ТБА могут быть обнаружены и другие гранулоциты, могут преобладать нейтрофилы, встречается сочетанное повышение содержания эозинофилов и нейтрофилов, может отсутствовать сколь бы то ни было значимое содержание клеток (малогранулоцитарный вариант) при отсутствии признаков воспаления. Патогенез БА и гиперреактивности дыхательных путей у этих пациентов очевидно отличается от 2-типа воспаления [9], могут участвовать разные типы или комбинации типов воспаления. Обычно таких пациентов относят к категории не Т2 БА. Нейтрофильное воспаление, возможно, тоже играет роль, а ИЛ-6 и ИЛ-17 сопричастны к развитию БА, у части больных. Однако, механизм формирования БА и ведение больных с подобными особенностями воспаления остаются плохо изученными [10].

Направление:

Пациентов с тяжелой БА следует направлять к специалистам, обладающим опытом лечения данного заболевания для обследования и назначения терапии. Дополнительные обследования, которые следует назначать пациентам с подозрением на ТБА, дополнительные препараты или стратегии, которые могут быть использованы в их лечении, представлены ниже (рис.1). при этом необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз «Тяжелая бронхиальная астма»:

- ✓ плохая техника ингаляции (до 80% больных),
- ✓ низкая приверженность лечению (до 50% больных),
- ✓ ошибочный диагноз БА,
- ✓ наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА,
- ✓ продолжающийся контакт с триггером.

Рис.1 Алгоритм определения пациентов с трудной для контроля и ТБА



Обострения бронхиальной астмы. Для ТБА характерен более высокий риск частых жизнеугрожающих обострений. Обострения астмы представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, но чаще всего обострение проявляется некупирующимся или плохо купирующимся приступами удушья, требующими изменений обычного режима терапии. Тяжёлое обострение, это – ухудшение течения бронхиальной астмы, требующее применения системных кортикостероидов (в случае пациентов на стабильной поддерживающей дозе – увеличения дозы системных кортикостероидов) в целях предотвращения серьезных последствий [28].

Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом БА, так и быть первым проявлением БА. Обострения БА могут развиться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но они считаются частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой БА. Скорость развития обострения БА может значительно

варьировать у разных пациентов – от нескольких минут или часов до 10-14 дней, равно как и время разрешения обострения – от 5 до 14 дней.

Больных с высоким риском смерти, связанной с БА, рекомендуется обучать необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относятся такие факторы, как:

- *Наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА;*
- *Наличие в анамнезе эпизода ИВЛ по поводу обострения БА;*
- *Наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;*
- *Госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;*
- *Психологические проблемы (отрицание заболевания);*
- *Социальноэкономические факторы (недоступность медикаментов);*
- *Недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема ГКС;*
- *Низкий комплаенс к терапии;*
- *Снижение перцепции (восприятия) одышки.*

Причины обострения ТБА. К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм. Данные триггеры могут значительно различаться у разных больных. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта (в основном, вирусы, чаще всего – риновирусы) аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, прием некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторы, у больных с «аспириновой триадой» – НПВП), эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность, и недостаточная терапия.

К факторам риска развития обострений относятся:

- # симптомы неконтролируемой БА,
- # ИГКС не назначены, плохая приверженность терапии,
- # чрезмерное использование коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА),
- # низкий ОФВ₁, особенно <60 % от должного,
- # значительные психологические или социально-экономические проблемы,
- # внешние воздействия: курение, аллергены, при сенсibiliзации,
- # сопутствующие заболевания: риносинусит, ГЭРБ, аллергия, ожирение,
- # эозинофилия мокроты или крови,

- # беременность,
- # эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА,
- # одно и более тяжелое обострение за последние 12 месяцев.

Клиническая оценка пациента, при обострении БА:

Клиническая оценка больного с обострением БА, нарастающей одышкой и

Таблица 1. Уровень тяжести обострений БА.

Умеренно тяжёлое обострение БА	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> # Усиление симптомов # ПСВ \approx 50-75% от лучшего или расчетного результата # Повышение частоты использования препаратов скорой помощи \geq 50% или дополнительное их применение в форме небулайзера # Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжёлое обострение БА	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> # ПСВ \approx 33-50% от лучших значений # Частота дыхания \square 25 мин⁻¹ # Пульс \square 10 мин⁻¹ # Невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая астма Астма, близкая к фатальной Астматический статус	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> # ПСВ <33% от лучших значений # SpO₂ <92% # PaO₂ <60 мм рт.ст. # Нормкапния (PaCO₂ 35-45 мм рт.ст.) или гиперкапния (PaCO₂> 45 мм рт.ст.) # "Немое" легкое # Цианоз # Слабые дыхательные усилия # Брадикардия # Гипотензия # Утомление # Оглушение # Кома # Потребность в проведении механической вентиляции легких

ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро, при этом сохраняя достаточную тщательность. Оценка пациента должна включать историю заболевания, определение его тяжести, потенциальные

провоцирующие факторы, оценка осложнений и ответ на терапию. От степени тяжести обострения (табл. 1) будет зависеть объем назначаемой терапии.

Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели пульсоксиметрии.

Под *астматическим статусом* понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения бронхиальной астмы. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной».

Лечение. Цели терапии ТБА:

- ❖ Достижение и поддержание хорошего контроля симптомов ТБА в течение длительного времени
- ❖ Минимизация рисков возможных обострений ТБА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.
- ✓ При оценке контроля ТБА рекомендуется использование вопросников (АСТ тест у детей с 4 до 11 лет, АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой (АСQ-5)).
- ✓ Необходимо увеличить объем терапии (переход на ступень вверх), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, после проверки правильности поставленного диагноза, техники ингаляционного маневра, выполняемого больным, и приверженности к ранее назначенной терапии.
- ✓ В случае достижения частичного контроля над ТБА рекомендуется рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля.

При сохранении контроля над ТБА в течение ≥ 3 месяцев и низком риске обострений, рекомендуется уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального сочетания медикаментозных средств и оптимальных доз препаратов, достаточных для контроля. Основные принципы назначения фармакотерапии при ТБА, изложенные в международных рекомендациях, и поддерживаемые во многих странах мира, изложены на рис 2.

Таблица 3. Уровни контроля БА.

А. Контроль симптомов БА				
		Уровень контроля		
За последние 4-е недели у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Не контролируемая
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Нет положительных ответов (Ничего из перечисленного)	1-2 положительных ответа (1-2 из перечисленного)	3-4 положительных ответа (3-4 из перечисленного)
Ночные пробуждения из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. ➤ Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ₁ учитывается как фактор риска обострений). ➤ Измерять функцию легких в начале терапии, затем спустя 3-6 месяцев лечения препаратами <p>для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ₁ пациента, и затем периодически для оценки риска.</p>				
Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА*:				
<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемые симптомы • Чрезмерное использование КДБА (>1 ингалятора 200 доз/месяц) • Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции • Низкий ОФВ₁, особенно если <60% должного • Существенные психологические или социально-экономические проблемы • Контакт с триггерами: курение, аллергии • Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия • Эозинофилия мокроты или крови • Беременность <p>Другие важные независимые факторы риска обострений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА • ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев 				

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA 2018

	Ступень			
	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС/ДДБА**	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА
Другие препараты для контроля забоев		Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) Низкие дозы теофиллина*	Ср/высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС+АЛТР (или + теоф*)	Дополнительно тиотропий** Высокие дозы ИГКС + АЛТР (или + теоф*)
ПРЕПАРАТ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ	Коротко-действующие бета ₂ -агонисты по требованию (КДБА)			По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол***
				Доп. низ дозы орально
				Титрол Анти-Анти-И
				Консульт по ДК терап

* Не рекомендуется для детей <12 лет.

** Для детей в возрасте 6-11 лет предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе.

*** ИГКС/ДДБА

Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей:

- Отсутствие или недостаточная ИГКС терапия
- Экспозиция с: табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами
- Низкий исходный ОФВ1, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови

Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств:

- Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз ИГКС; также применение Р450-ингибиторов
- Локальные: высокие дозы ИГКС, плохая техника ингаляции

* Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются. При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности.

Рисунок 2. Основные принципы назначения фармакотерапии при ТБА

Больные, страдающие ТБА получают терапию, описанную для 4 и 5 ступеней, при этом часто не удается достичь контроля.

Все пациенты с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующую ступени 4, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением ТБА (тяжелой бронхиальной астмы).

В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ИГКС ≥ 1000 мкг (в эквиваленте беклометазона дипропионата) рекомендуются:

- # Тиотропий soft mist inhaler (Респимат)
- # Омализумаб
- # Реслизумаб
- # Меполизумаб
- # Минимально возможная доза пероральных ГКС

Взрослым пациентам, получающим терапию ступени 4 (ИГКС/ДДБА, или в сочетании с другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах), у которых не был достигнут контроль БА или сохраняются частые (≥ 2 в год) и/или тяжелые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации) рекомендуется назначение тиотропия Респимат.

Терапия омализумабом (анти-IgE) рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4.

Терапия реслизумабом, меполизумабом (анти-ИЛ5 моноклональные антитела) рекомендуется больным (≥ 18 лет) тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления.

Взрослым пациентам с БА на пероральных ГКС, которые ранее не получали ингаляционной терапии, рекомендуется постепенная отмена или уменьшение дозы системных ГКС при применении ИГКС в дозах до 2000 мкг/сутки (в эквиваленте по Беклометазона дипропионату), если потребуется.

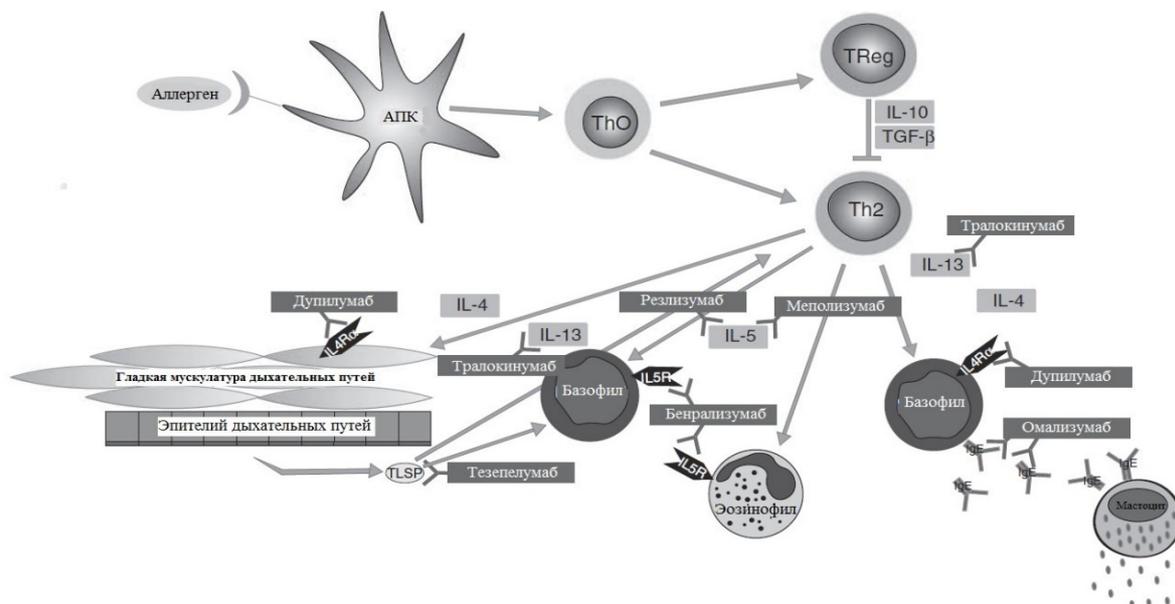
У детей в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС 800 мкг/сутки рекомендуется пробное лечение ДДБА, тиотропием soft mist inhaler (с 6 лет), антагонистами лейкотриеновых рецепторов или теофиллинами в

течение примерно шести недель с дальнейшим решением вопроса о тактике ведения.

Моноклональные антитела, применяемые в лечении ТБА.

Для таргетной терапии БА сегодня в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа при БА – антитела против IgE и ИЛ-5. Разрабатываются препараты против других значимых интерлейкинов и их рецепторов. Место этих препаратов условно представлено на рис 3.

Рис. 3. Мишени для биологических препаратов, применяемых в лечении БА



Анти-IgE-терапия.

Аллергическая БА развивается с участием аллергического воспаления 1 типа (по классификации Gell, Coombs, 1975), одним из основных участников которого является IgE. Он связывается с высоко аффинными рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, формируя сенсibilизацию к причиннозначимому для данного пациента аллергену. При поступлении в сенсibilизированный организм аллергена, происходит его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах эффекторных клеток, что, в свою очередь, стимулирует выброс из них провоспалительных цитокинов и развитие симптомов. Именно поэтому связывание моноклональными антителами свободного IgE в крови пациента с БА стало первой и значимой целью для

создания биологической молекулы противоастматического направления. *Омализумаб* – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и др. участников аллергического воспаления 1 типа [10]. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2-4 недели. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни, снижает риск развития обострений и госпитализаций [11, 12].

Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся до 45% случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [12]. Описан также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развивается в течение первых 60-90 минут от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии, в течение этого времени [10].

Анти-ИЛ-5 антитела.

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной ТБА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов.

В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – Меполизумаб и Реслизумаб взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – Бенрализумаб – взаимодействует с альфа-цепью высоко аффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k) высокоаффинные к IL-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы) несмотря на стандартное лечение, соответствующее 4-5 ступени по GINA, 2018 [1, 13, 14].

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели (в виде внутривенной инфузии в течение 20-50 минут) в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы, которая должна включать минимум среднюю дозу ингаляционного ГКС (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропионата или эквивалентная суточная доза других ингаляционных кортикостероидов) [14].

В контролируемых клинических исследованиях III фазы получены данные, обосновывающие эффективность и безопасность реслизумаба у больных ТБА (ACQ $\geq 1,5$) с повышенным числом эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл), а также у пациентов с умеренной или тяжелой астмой, неконтролируемой несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС [15, 16]. Было получено снижение частоты обострений БА (до 59%), раннее и стабильное улучшение функции легких, снижение выраженности симптомов и улучшение контроля БА, улучшение качества жизни пациентов, выраженное снижение эозинофилии крови и мокроты [15-20].

Долгосрочное наблюдение за пациентами продемонстрировало, что препарат Реслизумаб переносится хорошо. К наиболее частым НЯ (общим как для групп больных, получавших плацебо, так и для пациентов на реслизумаба) следует отнести НЯ, связанные с ухудшением течения БА и аллергического ринита, назофарингиты, синуситы и инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, бронхиты и инфекции мочевыводящих путей [16]. В клинических исследованиях у 0,3% пациентов, страдающих ТБА, зарегистрирована реакция, расцененная как анафилактическая, в связи с приемом препарата Реслизумаб. Проявления включали кожные реакции или

реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Данные нежелательные явления наблюдались во время или сразу по завершении инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на Реслизумаб [14, 15].

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина5 (ИЛ5) человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Меполизумаб ингибирует биологическую активность ИЛ-5 в нано молярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ5 с альфа цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет [21].

Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 месяцев и историей обострений на фоне применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и / или зависимостью от системных кортикостероидов [22]. Меполизумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендующая доза составляет 100 мг препарата в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели не зависимо от веса пациентов.

Установлено, что Меполизумаб значительно влияет на клинически важные исходы у пациентов с рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой, улучшая контроль над заболеванием и качество жизни. Частота развития клинически значимых обострений в группе применения меполизумаба была на 58% ниже, чем в группе плацебо через 24 недели терапии и на 68% была ниже частота обострений требующих госпитализаций и/или вызовов скорой помощи, отмечалось значимое увеличение ОФВ1 до применения бронхолитического препарата по сравнению с плацебо [23]. Препарат позволяет значительно

уменьшить поддерживающую дозу системных ГКС при сохранении уровня контроля бронхиальной астмы [24]. Меполизумаб имеет благоприятный профиль безопасности [21-24].

Особенности назначения препаратов биологической терапии при ТБА:

Лечение больных ТБА в последнее время все чаще осуществляется с применением иммунобиологических препаратов, представляющих моноклональные антитела против одного из патогенетически значимых факторов воспаления при БА.

Решение вопроса назначения таргетной терапии принимается с участием врачей экспертов/врачебной комиссии/консилиума.

Лечение иммунобиологическими препаратами проводится врачом специалистом (аллергологом, пульмонологом, иммунологом).

Особенностью эффективного назначения указанных дорогостоящих биопрепаратов является необходимость поиска чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разработать четкие аргументированные критерии для определения группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа на терапию. Кроме того, поскольку речь идет о неопределенной длительности лечения, необходимы критерии для оценки эффективности терапии и целесообразности ее продолжения [25,26].

Предложенный ниже алгоритм ведения больного БА, плохо контролируемой применением и высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами ступени 4 (согласно GINA, 2014-2018), включает в себя несколько шагов и рекомендаций. Он предполагает выбор либо Омализумаба (анти-IgE), либо Реслизумаба или Меполизумаба (анти-ИЛ-5), поскольку именно эти препараты в настоящее время разрешены к применению в качестве лечебных средств для пациентов ТБА во многих странах. Кандидатами на назначение иммунобиологических препаратов по поводу ТБА являются следующие больные:

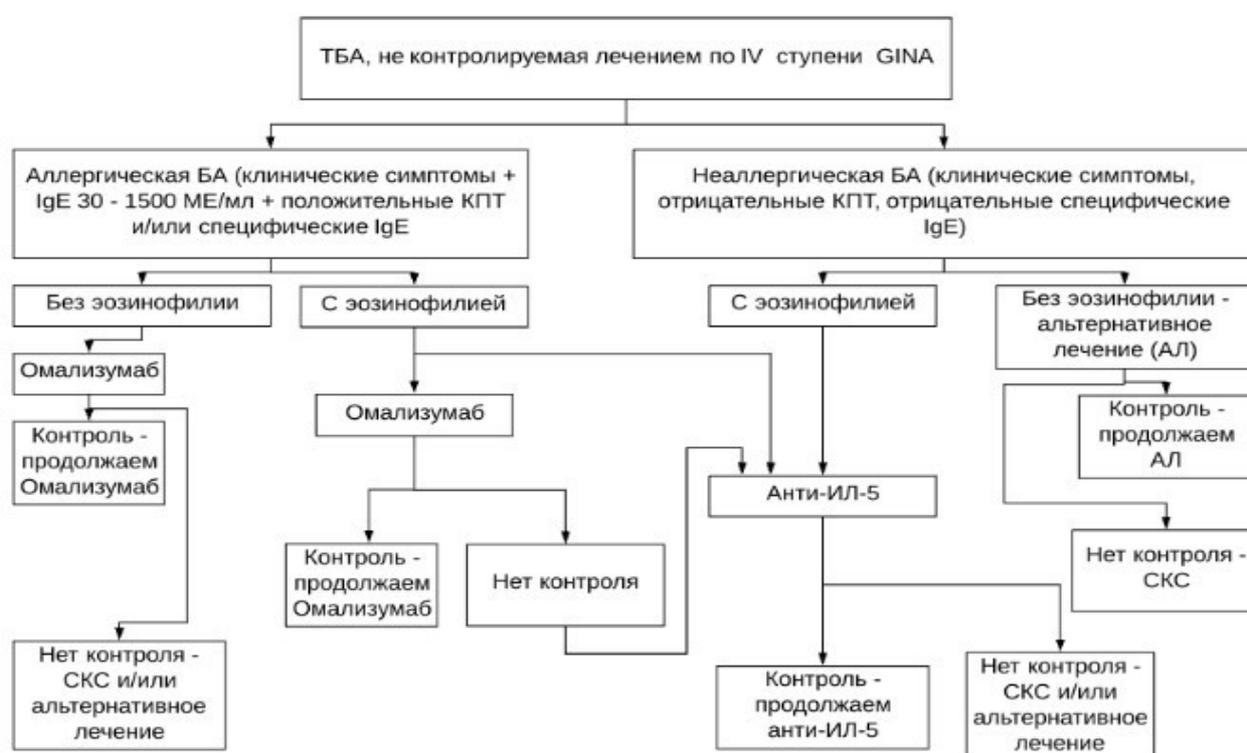
Пациенты с анамнезом ≥ 6 месяцев лечения ТБА:

- получающий терапию БА в объеме, соответствующем 4-ой ступени по GINA (2018): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА /

- антагонистом рецепторов лейкотриенов / пролонгированным теофиллином + тиотропия бромид на регулярной основе или СКС;
- имеющий на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (АСQ>1.5, АСТ<20);
 - или утрачивающий контроль над астмой при отмене высоких доз ИГКС или СКС [27].

Каждому пациенту, являющемуся кандидатом на назначение биологической терапии, необходимо пройти все диагностические ступени, изложенные ранее, а также знать актуальные значения уровня эозинофилии периферической крови и общего IgE. В зависимости от анамнестических указаний, клинических особенностей течения болезни, наличия гиперчувствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров, врач – специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа БА (аллергическая БА или неаллергическая БА), а в дальнейшем выбирает соответствующий препарат для больного БА. Контроль эффективности назначенного лечения предполагается не ранее, чем через 16 недель от начала биологической терапии. Критериями эффективности проводимого лечения являются клинические характеристики течения БА, спирометрические показатели, кратность и тяжесть обострений БА. Уровень

Рис. 4. Алгоритм выбора иммунобиологического препарата для пациентов с ТБА



общего IgE в сыворотке крови в процессе лечения омализумабом не определяют, так как он изменяется существенно под действием назначенного препарата и не является в дальнейшем значимым маркером для оценки эффективности проводимой терапии.

В случае неэффективности проводимой терапии с использованием биологических молекул, пациенты возвращаются к ранее применявшемуся лечению, с возможным добавлением к нему системных ГКС или иных альтернативных методов лечения (ступень 5 согласно GINA, 2018 (макролиды, бронхиальная термопластика, возможные методы лечения без доказательной базы).

Заключение:

Бронхиальная астма сложное, гетерогенное и распространенное заболевание среди всех возрастных групп пациентов. Большинство больных БА достигают и поддерживают контроль применением традиционной терапии ИГКС или их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Но пациенты с тяжелой астмой нередко, бывают рефрактерны к традиционной терапии и склонны к развитию тяжелых обострений БА.

Новым направлением в лечении ТБА является использование моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании воспаления при БА. Биологические препараты являются многообещающими для пациентов с резистентной к традиционной терапии астмой, так как они направлены на подавление конкретного механизма, контроля которого не удастся достичь применением других терапевтических приемов.

В то же время, следует помнить о том, что для получения оптимального эффекта таргетной терапии и исключения неоправданных затрат требуется строго отбирать пациентов на основании не только клинических, но и биологических критериев, ибо применение иммунобиологических препаратов является дорогостоящим лечением.

Список рекомендуемой литературы:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 // www.ginasthma.com.
2. Lancet Respir Med 2017; 5: 691-706.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of COPD 2014;9 963–974
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. - М., 2012. - 182 с.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV изд. М. 2012. / Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategiiia lecheniia i profilaktika». IV izd. M., 2012. [in Russian];
6. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. Тер. Архив, 2015, 12: 22-27.
7. 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;
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2017 // www.pulmonology.ru
9. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 30–38;
10. Peters SP, Jones SP, Haselkorn SP et al. Real-World Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a National Web-Based Survey," J. Allergy Clin. Immunol., vol. 119, pp. 1454-61, 2007;
11. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):896-902;
12. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new-targeted therapies. J Intern Med 2016; 279:192-204;
13. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M. Severe Asthma. Lessons Learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15; 185(4): 356–362. Published online 2012 Feb 15. doi: 10.1164/rccm.201107-1317PP;
14. Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. Biologics 2013; 7:7–11;

15. Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (Реслизумаб);
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355–366;
17. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 15–20 May 2015;
18. Data on file (Clinical study report: a 12-month, double blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Reslizumab [3.0 mg/kg] in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients [12-75 years of age] with eosinophilic asthma. Study C38072/3082). Summary 15.47. Horsham, PA: Teva Respiratory, LLC; January 2015];
19. Cinqair prescribing information. Horsham, PA: Teva pharmaceuticals, LLC;
20. Castro M., Mathur S. Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, no. 184, p. 1125–1132. 2011;
21. Инструкция по применению препарата Нукала. Рег № ЛП-004794
22. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-556
23. Chupp GL et al. *Lancet Respir Med* 2017; 5:390–400, Claim present in the reference at: Pg. 397
24. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. *NEJM*. 2014; 371(13):1189-1197
25. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. – *Российский аллергологический журнал*. – 2013. – 1: 15-24;
26. Stephenson L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. – *Clin Pulm Med* 2017; 24:250-257.
27. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373
28. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al: Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 129(3 Suppl): S34–S48, 2012.