

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В. Трофимов, доктор медицинских наук, профессор,
Ж. Миронова, кандидат медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: trofvi@mail.ru

Терапевтически резистентная бронхиальная астма (ТРБА) наиболее сложна для лечения, и течение ее наименее предсказуемо. Несмотря на выявление многих механизмов данной патологии, ТРБА остается наименее изученной. До сих пор нет четкого определения фенотипа ТРБА, и эта терминология пока не применяется повсеместно. В данной работе представлены результаты исследования, которые позволили определить фенотип ТРБА с учетом патогенетической и клинической гетерогенности, выявить предикторы заболевания, а также разработать единые критерии постановки диагноза.

Ключевые слова: терапевтически резистентная астма, гормонозависимая бронхиальная астма, глюкокортикостероиды.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. В связи с урбанизацией к 2025 г. ожидается повышение численности больных БА до 400 млн человек [1]. Рост заболеваемости, увеличение числа тяжелых форм, резистентных к лечению, и сохраняющиеся на прежнем уровне, несмотря на достижения терапии, показатели смертности способствуют тому, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой [2].

На протяжении последних 10 лет активно обсуждается вопрос о трудноконтролируемой астме. Выделяют несколько фенотипов сложной/терапевтически резистентной БА (ТРБА):

- фатальная астма, которая характеризуется возникновением жизнеугрожающих приступов, сопровождающихся гиперкапнией и требующих проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), несмотря на адекватную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или повторные курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС);
- интермиттирующая (brittle) астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами в утреннее и ночное время на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы;
- гормонозависимая БА (ГЗБА) с постоянной бронхиальной обструкцией (стероидзависимая и стероидрезистентная астма), при которой требуется терапия системными ГКС [3].

В 2000 г. эксперты Американского торакального общества (ATS) разработали критерии ТРБА (см. таблицу) [4]. Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми.

В большинстве случаев для контроля БА достаточно малых и средних доз ИГКС, однако у 10% пациентов требуется применение максимальных доз. Снижение чувствительности к противовоспалительной терапии является одним из вариантов проявления терапевтической резистентности. Около 5–10% пациентов с БА не отвечают на терапию ГКС, несмотря на вы-

сокие дозы ИГКС, и имеют сложности контроля этого заболевания [5]. По последним данным, 25–35% всех пациентов с БА плохо отвечают на терапию ИГКС [6].

В ситуации, когда для достижения контроля необходим систематический прием таблетированных ГКС (ТГКС), обсуждается вариант ГЗБА. Эти пациенты различаются как по чувствительности к ГКС, так и по частоте развития побочных эффектов этой терапии [7].

Несмотря на успехи фармакотерапии и выявление многих механизмов БА тяжелого течения, ТРБА остается наименее изученной. Неудивительно, что руководство GINA (2008) выделяет БА тяжелого течения в качестве одного из направлений наиболее актуальных исследований. Эксперты сходятся во мнении, что необходимо выработать единые критерии постановки диагноза ТРБА с учетом гетерогенности заболевания.

Цель нашего исследования — оценить фенотип ТРБА с учетом патогенетических и клинических признаков, а также выявить особенности ее терапии. Нами обследованы 122 пациента с БА, которые лечились в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентами информированного согласия. Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2008) и Российского руководства по диагностике, лечению и профилактике БА [5, 8]. ТРБА была диагностирована согласно критериям ATS (2000) — см. таблицу.

Всем пациентам с БА проводили стандартное комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$, при p от 0,050 до 0,100 их расценивали как тенденцию.

Из 122 обследованных 46 (38%) соответствовали критериям ТРБА, 76 (62%) были отнесены к группе с терапевтически чувствительной БА (ТЧБА). Больные ТРБА были старше больных ТЧБА: $53,15 \pm 12,89$ против $45,72 \pm 16,16$ года ($p = 0,016$), и длительность заболевания была больше у пациентов с ТРБА: $18,74 \pm 8,99$ против $10,62 \pm 8,52$ года ($p < 0,001$).

В группе ТРБА преобладали женщины (70%). Наши данные согласуются с результатами исследования TENOR, в котором женский пол рассматривался в качестве предиктора ТРБА [9].

У 83% пациентов с ТРБА была БА тяжелого течения, у 17% — среднетяжелого. В группу с ТЧБА вошли 22% больных БА тяжелого течения, 58% больных БА среднетяжелого течения и 20% — БА легкого течения ($p < 0,001$).

В группе ТРБА не было ни одного пациента с изолированным вариантом аллергической БА. Среди пациентов с ТРБА у 36 (78%) больных была диагностирована ГЗБА, а в группе ТЧБА — только у 17 (22%) ($p < 0,001$). Это неудивительно, поскольку одним из основных фенотипов ТРБА является ГЗБА [3].

Особенностью больных ТРБА в нашем исследовании была мультиморбидность. Патология желудочно-кишечного тракта в виде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) чаще встречалась у больных ТРБА: у 12 (26%) против 8 (11%) в группе ТЧБА ($p = 0,024$). ГЭРБ — прогностически неблагоприятный фактор, повышающий вероятность трансформации нетяжелой БА в ТРБА. При этом задействованы такие механизмы, как гиперреактивность бронхов и развитие одышки вследствие стимуляции *nervus vagus* забросом кислоты в дистальный отдел пи-

шевода и кислотной микроаспирацией в бронхи. Кроме того, возможны функциональные нарушения нижнего пищеводного сфинктера при атрофических изменениях в слизистой оболочке желудка, усугубляющиеся при использовании системных ГКС, что характерно для БА тяжелого течения [10].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) существенно чаще встречалась у больных ТРБА: 59 против 37% в группе ТЧБА ($p=0,015$). Один из факторов риска развития данной патологии – наличие у 46% больных ТРБА ожирения. Согласно данным литературы, с увеличением массы тела показатели функции внешнего дыхания ухудшаются вследствие механического затруднения дыхания из-за избытка жировой ткани и возможного влияния на тонус бронхов биологически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами, в частности лептина, который участвует в реализации системного воспаления [10], что также может влиять на развитие кардиальной патологии.

Аллергический ринит, полипозная риносинусопатия и инфекции верхних дыхательных путей (хронический синусит, хронический тонзиллит) не вносили существенного вклада в развитие ТРБА у наших пациентов. Однако указание на перенесенную пневмонию, по данным анамнеза у 62% больных ТРБА, свидетельствовало о персистенции инфекции нижних дыхательных путей, что способствовало прогрессированию заболевания и развитию терапевтической резистентности.

В периферической крови у 61% больных ТРБА отмечен лейкоцитоз в отличие от больных ТЧБА (37%): $p=0,009$. Нейтрофилез в клиническом анализе крови выявлен у 32 (76%) больных ТРБА и только у 36 (47%) при ТЧБА ($p=0,002$). По всей вероятности, в группе больных ТРБА, большинство которой составляли пациенты с неаллергической БА, преобладание нейтрофильного воспаления, которое является прогностическим фактором плохого клинического ответа на терапию ГКС, в том числе на ИГКС [7], способствовало развитию терапевтической резистентности. Содержание нейтрофилов в периферической крови коррелировало со степенью тяжести БА: с ее увеличением уровень нейтрофилов повышался (Spearman $R=0,324$; $p<0,001$), что иллюстрирует несомненный вклад нейтрофильного воспаления в развитие ТРБА, поскольку у большинства этих пациентов было тяжелое течение заболевания. В то же время по мере увеличения тяжести БА содержание эозинофилов в крови снижалось (Spearman $R=0,264$; $p=0,004$), тогда

как для больных ТЧБА была характерна эозинофилия в крови и мокроте.

По данным литературы, при фенотипе воспаления в бронхах, характеризующемся эозинофилией мокроты (эозинофилы мокроты $>2\%$), таблетированные и ингаляционные формы ГКС дают лучший клинический эффект, чем при фенотипах, характеризующихся неэозинофильным или нейтрофильным воспалением бронхов [7]. Нейтрофилы, секретирующие факторы воспаления, в том числе цитокины и протеазы, могут приводить к образованию активных форм кислорода, гиперсекреции мокроты и повреждению дыхательных путей; связь нейтрофильного воспаления с терапевтической резистентностью обуславливает прогрессирование бронхообструкции [11].

Функциональные нарушения внешнего дыхания зарегистрированы у всех обследованных, однако при ТРБА они были существенны. Резкие обструктивные изменения констатированы у 57% больных ТРБА и у 13% больных ТЧБА ($p<0,001$). У первых были статистически значимо снижены потоковые показатели (объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ₁, мгновенная объемная скорость после выдоха – МОС₅₀, МОС₇₅, удельная проводимость бронхов – SG_{aw}) в сравнении с таковыми у больных ТЧБА. Рестриктивные изменения, которые проявлялись уменьшением статических объемов, прежде всего – жизненной емкости легких, были характерны для 28% больных ТРБА и только для 9% пациентов с ТЧБА ($p=0,012$) и, вероятно, были обусловлены ремоделированием бронхов, а также вовлечением в патологический процесс периферических отделов бронхиального дерева.

Все больные ТРБА и 93% пациентов с ТЧБА получали базисную противовоспалительную терапию. Особенности терапии больных ТРБА были высокие среднесуточные дозы системных и топических ГКС, что свидетельствовало о стероидзависимости, которая является одним из механизмов терапевтической резистентности.

На момент обследования 57% пациентов с ТРБА получали терапию ТГКС в средней дозе 3,0 (1,0;4,0) таблетки. Несмотря на системную терапию ГКС, у 85% больных ТРБА суточная доза ИГКС превышала среднетерапевтическую и составляла в среднем 2000 (1500; 2000) мкг в пересчете на беклометазон, что отличало этих пациентов от больных ТЧБА. У 74% больных ТРБА и у 40% пациентов с ТЧБА имела место терапия комбинированными ингаляционными препаратами (ИГКС+длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА) ($p<0,001$). Среднесуточная доза внутривенных ГКС также была выше в группе пациентов с ТРБА, чем с ТЧБА: 47,0 (38,0; 63,0) и 37,6 (27,0; 45,0) мг в пересчете на преднизолон соответственно ($p<0,001$).

Терапию пролонгированным теофиллином проводили реже – только у 7% больных ТРБА, что отражало неполное использование арсенала лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения ТРБА. В ряде случаев противопоказанием для назначения теофиллина была тахикардия, регистрируемая у 26% пациентов с ТРБА.

Длительность терапии ТГКС $>50\%$ от длительности БА (один из больших критериев ТРБА) отмечена у 52% больных (в группе ТЧБА – только у 8%; $p<0,001$). Максимальное количество ТГКС у больных ТРБА составило $4,38\pm 3,04$ таблетки. Краткосрочные курсы терапии ТГКС назначали 13% больным ТРБА и только 7% – ТЧБА.

Диагностические критерии ТРБА [4]

Большие критерии	Потребность в применении ТГКС на протяжении $\geq 50\%$ длительности БА
	Необходимость использования высоких доз ИГКС ≥ 1260 мкг/сут в пересчете на беклометазон
Малые критерии	Ежедневная потребность в ДДБА, теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
	Ежедневные симптомы БА, требующие применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА)
	Сохраняющаяся бронхообструкция (ОФВ ₁ $<80\%$, дневная вариабельность пиковой скорости выдоха $>20\%$)
	1 вызов «скорой помощи» за последний год
	≥ 3 курсов ТГКС за последний год
	Обострение БА при уменьшении на $\leq 25\%$ дозы ТГКС и ИГКС
	Жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

Если учесть длительную терапию высокими дозами системных ГКС, обусловленную вторичной резистентностью к ГКС, неудивительно, что у 65% больных ТРБА были выявлены ГКС-ассоциированные осложнения, однако профилактику и лечение осложнений проводили только у 24% пациентов. У больных ТРБА уровень кортизола в крови был снижен и составил 72 (35; 183) нмоль/л, в то время как при ТЧБА – 242 (61; 413) нмоль/л ($p=0,008$). Остеопороз выявлен у 54% больных ТРБА, синдром Иценко–Кушинга – у 35%, стероидный диабет – у 15%, трофические изменения кожи – у 35%.

Критерием терапевтической резистентности у наших больных был также плохой контроль над заболеванием, характеризующийся частым (ежедневным) использованием КДБА. Частота обострений заболевания более 2 раз в год наблюдалась у 56% больных ТРБА, бригады «неотложной помощи» выезжали к 69% больных, при этом число вызовов «скорой помощи» составило 3 (2; 10) за последний год. За время болезни фатальные состояния, проявившиеся астматическими статусами, зарегистрированы у 15% больных, а ИВЛ проводили у 5% пациентов с ТРБА.

На развитие терапевтической резистентности при БА влияют такие факторы, как приверженность пациента терапии (комплаентность), материальное положение пациента, уровень медицинского обслуживания (знание и опыт врача, доступность лекарственных средств).

В нашей выборке только 74% больных ТРБА получали терапию комбинированными ингаляционными препаратами. Основной проблемой у данных пациентов было нерегулярное обеспечение комбинированной терапией из-за высокой стоимости средств базисной терапии. По данным Российского фармакоэпидемиологического исследования, пациенты с тяжелой БА указывают высокую стоимость как основную причину нерегулярного базисного лечения в 38% случаев (значительно чаще других причин) [12].

К сожалению, у некоторых наших больных терапию начинали с ТГКС. Наряду с социально-экономическим фактором это, очевидно, сыграло свою роль в формировании приверженности пациентов ТГКС и развитии у них побочных эффектов. Таким образом, при первой встрече врача с больным БА не следует делать заключение о стероидзависимости пациента только по наличию ТГКС в терапии, диагноз может быть пересмотрен после дообследования. На наш взгляд, более корректно с точки зрения применимости при первой встрече врача с больным понятие ТРБА, объединяющее разные фенотипы тяжелой астмы.

Проведенный нами комплексный анализ результатов исследования позволил определить фенотип ТРБА с учетом патогенетической и клинической гетерогенности, выявить предикторы заболевания, а также разработать единые критерии постановки диагноза.

Для диагностики ТРБА, помимо критериев терапевтической резистентности (ATS, 2000), целесообразно оценивать патогенетический и клинический интегральные фенотипы: зрелый возраст больных; женский пол; повышенный индекс

массы тела; позднее начало манифестации заболевания; коморбидную патологию (ГЭРБ, ИБС); патофизиологические изменения (преобладание системного нейтрофильного воспаления в сочетании с частично необратимой бронхообструкцией и рестриктивными изменениями) и плохой контроль над заболеванием. Пациенты с ТРБА нуждаются в высоких дозах системных и топических ГКС, а также в проведении терапии для профилактики ГКС-ассоциированных осложнений.

Литература

- Gibeon, D., Campbell D., Debbie A. et al. The Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Why Do It? // *Clinical Pulmonary Medicine*. – 2010; 17 (6): 255–259.
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. – М.: Нордмедиздат, 2011. – С. 343.
- Wenzel S. Severe Asthma in Adults // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005; 172: 149–160.
- Proceeding of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000; 162: 2341–2351.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report (электронный ресурс), 2008. Доступ: <http://www.Ginaasthma.com>.
- Ito K., Chung K., Adcock I. Update on glucocorticoid action and resistance // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006; 3: 522–543.
- Newton R., Leigh R., Gienbycz M. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease // *Pharmacology&Therapeutics*. – 2010; 125: 286–327.
- Трофимов В.И. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005.
- Miller M., Lee J., Blanc P. et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma // *Eur. Respir. J.* – 2006; 28: 1145–1155.
- Mason R., Broaddus V., Martin T. et al. Murray & Nadel, s/Textbook of Respiratory medicine 5th edition V.1 Elsevier., 2010. – P. 883–918.
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Рогачева Н.Н. и др. Роль нейтрофилов и бактериальной инфекции респираторного тракта у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Росс. алергологический журн.* – 2011; 2: 34–43.
- Петровский В.Ф., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии тяжелой БА // *Пульмонология*. – 2008; 3: 84–89.

ТHERAPEUTICALLY RESISTANT ASTHMA

Professor V. Trofimov, MD; Zh. Mironova, Candidate of Medical Sciences Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

Therapy resistant asthma (TRA) is most difficult to treat and its course is least predictable. TRA remains least studied notwithstanding the fact that its many mechanisms have been detected. To this point there has been no clear definition of TRA and this terminology has not been widely used so far. This paper gives the results of an investigation, which could identify the phenotype of TRA, by taking into account its pathogenetic and clinical heterogeneity, reveal the predictors of the disease, and elaborate unique criteria to make its diagnosis.

Key words: therapeutically resistant asthma, hormone-resistant asthma, glucocorticosteroids.