

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ПЫЛЬЦЕВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ РЕЖИМА ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Согласно определению, предложенному международным руководством GINA («Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma)) в 2014 г., бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, и определяется историей 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].

Ключевые слова:

пыльцевая бронхиальная астма
будесонид/формотерол
Симбикорт

Это определение, принятое на основании консенсуса экспертов, подчеркивает гетерогенность БА в отношении различных фенотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы астмы, которые довольно легко могут быть идентифицированы в обычной клинической практике.

■ **Аллергическая БА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. Исследование индуцированной мокроты до лечения у пациентов с этим фенотипом БА часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС).

■ **Неаллергическая БА:** некоторые взрослые имеют БА, не связанную с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. Эти пациенты часто отвечают не очень хорошо на ИГКС.

■ **БА с поздним дебютом:** у некоторых пациентов, особенно женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

■ **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей:** некоторые пациенты с длительным анамнезом БА приобретают фиксированную обструкцию дыхательных путей,

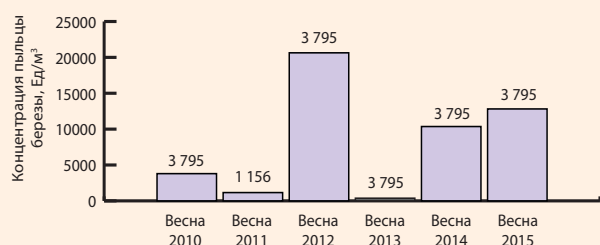
которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

■ **БА у больных с ожирением:** некоторые пациенты с ожирением и БА имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Самым частым фенотипом БА, встречающимся более чем в 80% случаев детской астмы и более чем в 50% случаев БА у взрослых, является аллергическая, или, точнее, атопическая, астма, связанная с гиперпродукцией специфических IgE-антител против экзоаллергенов окружающей среды [2].

К наиболее распространенным внешним аллергенам относятся пыльца растений (деревьев, злаковых и сорных трав) и споры непатогенных плесневых грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). Содержание спор этих грибов в воздухе, равно как и пыльцы, носит строго сезонный характер: с ранней весны до поздней осени. Споры исчезают с первыми морозами и практически отсутствуют в воздухе в зимнее время. Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимыми сезонными аллергенами является пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов – пыльца сорных трав. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсибилизации среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопных газов, озона, оксида азота и диоксида серы, табачного дыма. Атмосферные поллютанты могут увеличивать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и астмы) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление.

Рисунок 1. Максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru)



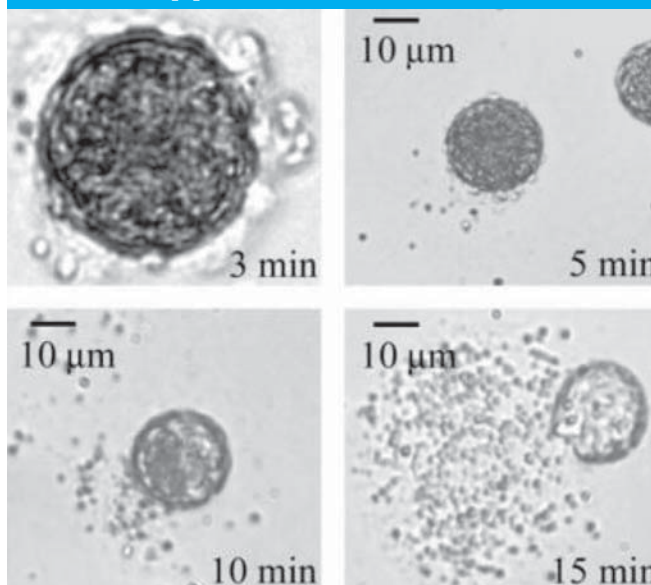
К аллергенам помещений, вызывающим atopические заболевания, относятся аллергены домашней пыли, аллергены животных, аллергены тараканов, а также плесневые и дрожжевые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Rizopus*). Домашняя пыль – многокомпонентный аллерген: она включает в себя эпидермис человека и домашних животных, споры грибов, пыльцу растений, частицы тел, личинки, экскременты домашних насекомых, неорганические компоненты. Однако основным сенсибилизирующим компонентом домашней пыли являются клещи – пылевые клещи (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*). У 50% больных БА выявляется клещевая сенсибилизация [3]. Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих atopической астмой, сенсибилизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное автором несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных atopической БА имеют сочетанную сенсибилизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсибилизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [4]. Среди пыльцевых аллергенов доминировала по частоте сенсибилизации пыльца деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в т. ч. для Московского региона.

На *рисунке 1* представлена максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru). Как видно из *рисунка 1*, самая высокая концентрация пыльцы березы в Москве наблюдалась в конце апреля 2012 г., когда в течение 3 дней отмечалась экстремально высокая концентрация пыльцы (от 15 066 до 20 634 пыльцевых зерен в м³ воздуха). Жители Москвы оказались свидетелями «пыльцевого шторма» – появления над городом желто-зеленых облаков, которые оказались скоплением пыльцы. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в м³. Закономерно, что чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы, поэтому в апреле 2012 г. в Москве отмечалось резкое увеличение обращений пациентов за медицинской помощью и госпитализаций по поводу обострения пыльцевой БА, аллергического риноконъюнктивита.

Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 мкр, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [5–7], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы [5, 7], и злаковых трав [6]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдающееся на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующее с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА [8]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и, собственно, являются причиной тяжелой астмы, связанной с сезоном пыления.

На *рисунке 2* представлен процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05%-ном растворе Na_2CO_3 , зафиксированный с помощью фазово-контрастной микроскопии [9].

Рисунок 2. Процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05%-ном растворе Na_2CO_3 , зафиксированный с помощью фазово-контрастной микроскопии [9]



мерно 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [9].

Таким образом, пыльцевая БА является распространенной и серьезной проблемой, обострения которой зачастую требуют госпитализации и назначения системных глюкокортикостероидов. Достижение, а главное поддержание контроля пыльцевой астмы в сезон цветения, является довольно трудной задачей и включает обязательную фармакотерапию и нефармакологические элиминационные мероприятия.

Примером успешно контролирующей симптомы пыльцевой БА фармакотерапии может быть применение комбинированного препарата будесонид/формотерол (БУД/ФОР, Симбикорт®) в режиме единого ингалятора (режим SMART: Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), суть которого заключается в применении препарата как для длительного контроля в качестве базисной терапии, так и для купирования возникающих симптомов БА, что возможно благодаря быстрому наступлению бронхолитического эффекта формотерола (в течение 1–3 мин). Ниже приводится клинический пример контроля пыльцевой БА с помощью препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора.

Пациентка Ксения М (20 лет), студентка, впервые обратилась за консультацией в апреле 2012 г. по поводу приступообразного кашля, свистящего дыхания, заложенности в груди, ринореи, чиханья, заложенности носа, нарушения сна (могла уснуть только сидя). Принимала антигистаминные и отхаркивающие препараты, сосудосуживающие назальные капли – без видимого эффекта.

■ Из анамнеза известно:

- атопический дерматит с 8 мес., пищевая аллергия к молоку и молочным продуктам, получала гидролизированные смеси; редукция симптомов дерматита после 5 лет;
- с 7–8 лет симптомы риноконъюнктивита весной (апрель – май) и при контакте с кошкой;
- с 12 лет каждую весну беспокоят симптомы обструктивного бронхита, который связывали с инфекцией и по поводу которого получала антибактериальную и бронхолитическую терапию;
- с 10–12 лет симптомы орального аллергического синдрома (ОАС) при употреблении орехов, некоторых сортов яблок, персиков, косточковых;
- у врача аллерголога-иммунолога не наблюдалась;
- в 18 лет весной (апрель 2012 г.) обращается за консультацией на кафедру клинической аллергологии РМАПО.

Семейный анамнез: у отца – поллиноз (аллергия к пыльце деревьев и сорных трав); у бабушки по линии отца – БА.

Результаты обследования (апрель 2012 г.):

- при физикальном осмотре выявлено резко ослабленное носовое дыхание, гиперемия конъюнктив, сухие свистящие хрипы в легких при аускультации.
- Спирометрия: ОФВ₁ – 64%, после 400 мкг сальбутамола ОФВ₁ – 91% (290 мл).
- Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO): 58 ppb.

■ Эозинофилы крови – 14%.

Пациентке впервые в апреле 2012 г. поставлен диагноз «бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит».

Назначена терапия:

■ БУД/ФОР (Симбикорт®) 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день + по потребности (режим единого ингалятора, SMART).

■ Мометазона фураат 100 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день.

■ Антигистаминные препараты per os.

■ Меры по минимизации контакта с пыльцевыми аллергенами и исключение из рациона продуктов с перекрестными аллергенными свойствами.

Повторный осмотр и обследование через две недели лечения продемонстрировали значимое улучшение состояния пациентки, нормализацию ночного сна, уменьшение кашля и одышки, облегчение носового дыхания, улучшение функции легких (ОФВ₁ – 84%). Максимальная частота дополнительных ингаляций Симбикорта составляла 2–3 раза в день. Пациентке рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Очередной осмотр и обследование через 1,5 мес. продемонстрировали достижение контроля заболевания: отсутствие ночных симптомов БА и редкие дневные симптомы (< 2 раз в неделю), редкую потребность в дополнительных ингаляциях Симбикорта (< 2 раз в неделю), отсутствие астматических симптомов во время или после физической нагрузки. Пациентка возобновила занятия спортом (роликовые коньки).

Рекомендовано проведение аллергологического обследования осенью 2012 г.

Результаты обследования в ноябре 2012 г.:

■ Жалоб нет, с августа 2012 г. на фоне базисной терапии Симбикортом, использует препарат по потребности реже двух раз в месяц (в режиме единого ингалятора).

■ АСТ – 23 балла.

■ При лор-осмотре патологии не выявлено.

Спирометрия: ОФВ₁ – 92%; ФЖЕЛ – 97%; ОФВ₁/ФЖЕЛ – 96,37%.

Кожные прик-тесты с аллергенами:

- гистамин 4 x 4 мм; т/контр – отрицат.,
- смесь деревьев 9 x 7 мм,
- береза 10 x 9 мм,
- ольха 4 x 5 мм,
- орешник 5 x 5 мм,
- клещ домашней пыли (Dermatophagoides pteronyssinus) 3 x 2 мм,
- кошка 4 x 5 мм,
- смесь сорных трав 4 x 4 мм.

Окончательный диагноз «бронхиальная астма, атопическая форма, контролируемая. Аллергический ринит, конъюнктивит, ремиссия. Аллергия к пыльце деревьев, шерсти кошки. Перекрестная пищевая аллергия (оральный аллергический синдром) к яблокам, орехам, косточковым. Латентная сенсibilизация к клещу домашней пыли, пыльце сорных трав».

Пациентке предложена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) аллергенами пыльцы деревьев.

В последующие 3 года проводилась предсезонно-сезонная сублингвальная АСИТ аллергеном пыльцы березы (Сталораль «Аллерген пыльцы березы») на фоне фармакотерапии БА Симбикортом в режиме единого ингалятора. В процессе АСИТ отмечались локальные реакции в фазу наращивания дозы, проходящие преимущественно самостоятельно (несколько раз принимала антигистаминные препараты); симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей пациентка не отмечала, потребность в Симбикорте не изменилась. АСТ – 20–24 балла.

В мае 2015 г. закончила третий курс АСИТ Сталораль «Аллерген пыльцы березы». В апреле – июне 2013–2015 гг. применяла Симбикорт® в режиме единого ингалятора. Максимальная потребность в дополнительных ингаляциях препарата не превышала 2–3 раз в день в периоды высокой концентрации пыльцы деревьев в воздухе.

Таким образом, достижение и поддержание контроля пыльцевой астмы с помощью препарата Симбикорт®, назначенного в режиме единого ингалятора, позволило нашей пациентке не только избежать обострения БА, но и провести АСИТ, в результате чего отмечен выраженный клинический эффект: уменьшение симптомов риноконъюнктивита, астматических проявлений, а также лучшая переносимость фруктов (умеренный ОАС сохраняется лишь при употреблении лесных орехов).

Анализируя клиническую эффективность Симбикорта в режиме единого ингалятора при пыльцевой БА, следует отметить, что этот режим показан пациентам старше 18 лет с недостаточным контролем БА и необходимостью в частом применении коротко-действующих β_2 -агонистов (КДБА). Высокая потребность в КДБА возникает у пациентов с пыльцевой астмой в период цветения, поэтому, назначая БУД/ФОР (Симбикорт®) в режиме SMART, мы получаем не только быстрый бронхолитический эффект от ингаляций препарата, но и дополнительный противовоспалительный эффект будесонида, ингалируемого одновременно с формотеролом для купирования симптомов, что

закономерно проявляется в дополнительном клиническом эффекте в отношении предотвращения развития обострений пыльцевой БА. Быстрое противовоспалительное действие ИГКС было продемонстрировано применением одной высокой дозы будесонида (2 400 мкг), приведшей уже через 6 ч после ингаляции к значительному уменьшению эозинофилов в мокроте и снижению бронхиальной гиперреактивности в тесте с гипертоническим раствором у больных легкой БА [10]. Кроме этого, была установлена зависимость эффекта будесонида от дозы и частоты применения во время периодов нестабильного течения астмы [11]. Увеличение не только дозы (от 400 до 1 600 мкг), но и кратности применения будесонида (от 2 до 4 раз в день в одной и той же суточной дозе) приводило к более выраженному улучшению функции легких и снижению эозинофильного воспаления, что, вероятно, также участвует в механизме защитного эффекта режима SMART в отношении обострений БА. В нескольких исследованиях продемонстрирован противовоспалительный эффект комбинации БУД/ФОР, который значимо превышает таковой монотерапии будесонидом. БУД/ФОР значительно редуцирует индуцированную специфическим аллергеном эозинофилию мокроты, раннюю и позднюю астматические реакции, предотвращает бронхиальную гиперреактивность и увеличение миофибробластов в подслизистом слое бронхов с одновременным уменьшением площади гладких мышц в ответ на провокацию аллергена [12]. Все это определяет эффективность препарата при пыльцевой БА.

В заключение хочется отметить, что применение БУД/ФОР в режиме единого ингалятора является эффективной стратегией не только в отношении профилактики обострений БА, но и в отношении контроля симптомов заболевания, что было показано как в рандомизированных клинических исследованиях [13], так и в исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики [14, 15], и убедительно продемонстрировано в приведенном выше 3-летнем клиническом наблюдении за пациенткой с пыльцевой астмой.



ЛИТЕРАТУРА

1. www.ginasthma. Com.
2. Akdis C, Agache I. Global Atlas of Asthma. Published by the EAACI, 2013, 180 p.
3. Calderon M, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136: 38–48.
4. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы atopической бронхиальной астмы. Диагностика и лечение. Saarbrücken, Germany, Palmarium Academic Publishing, 2012, 319 с.
5. Schappi GF, Taylor PE, Staff IA, Rolland JM, Suphioglu C. Immunologic significance of respirable atmospheric starch granules containing major birch allergen Bet v 1. *Allergy*, 1999. 54: 478–83.
6. Grote M, Vrtala S, Niederberger V, Valenta R, Reichelt R. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000. 105: 1140–5.
7. Taylor PE, Flagan RC, Miguel AG, Valenta R, Glovsky MM. Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34: 1591–6.
8. Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy*, 2002. 32: 1750–6.
9. Bacsí A, Choudhury BK, Dharajia N, Sur S, Boldogh I. Subpollen particles: Carriers of allergenic proteins and oxidases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2006. 118(4): 844–850.
10. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163: 32–36.
11. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1982. 70(4): 288–98.
12. Kelly M, O'Connor T, Leigh R, et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125: 349–56.
13. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*, 2011. 12: 38.
14. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011. 6: 87–93.
15. Nanshan Zhong, Jiangtao Lin, Parthiv Mehta, et al. Real-life Effectiveness of Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy in Asthma Patients Across Asia. *BMC Pulm Med.*, 2013. 13(22).