

Г.Р. СЕРГЕЕВА, к.м.н., А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., профессор, О.В. КОРОВИНА, д.м.н., профессор, А.А. ЗНАХУРЕНКО, Е.В. ЛЕШЕНКОВА, к.м.н., Л.В. КОЗЫРЕВА, Н. АСАТИАНИ

Кафедра пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В статье представлены результаты собственных исследований 119 пациентов (возраст от 22 до 82 лет) с тяжелой бронхиальной астмой (БА), диагностированной согласно критериям ERS/ATS (2014). У 77% пациентов выявлена аллергическая астма. Аллергены клещей домашней пыли являлись ведущими в спектре сенсибилизации. У значительной части пациентов (82%) отмечалось неконтролируемое течение заболевания, и в 76% выявлена не полностью обратимая бронхиальная обструкция. Маркеры эозинофильного воспаления (оксид азота в выдыхаемом воздухе и уровень эозинофилов крови более 150 кл в 1 мкл) дыхательных путей выявлены у 63% больных. Хорошая приверженность к лечению (прием более 75% назначенных доз препаратов) отмечена у 61% пациентов. Среди больных тяжелой астмой активно курили 27%. У курильщиков отмечались более низкие показатели функции легких и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Курившие были менее привержены лечению ИГКС. Тяжелая БА сочеталась с ХОБЛ в 37% случаев.

Ключевые слова:

тяжелая бронхиальная астма
фенотипы
лечение, курение

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что тяжелой бронхиальной астмой (БА) страдают 5–10% больных этим заболеванием [1]. В нескольких международных программах с отличающимися принципами диагностики и критериями включения, выполненных в странах Западной Европы (INFUMOSA, U-Biopred) [2, 3] и США (SARP-I, II, III) [4], были показаны патофизиологические и клинические особенности таких пациентов. В 2014 г. был опубликован международный консенсус по тяжелой БА [5] экспертов Европейского респираторного (ERS) и Американского торакального обществ (ATS). В России проблема тяжелой астмы была впервые обозначена в национальном исследовании НАБАТ [6]. Целью настоящей работы явилась клиническая характеристика больных тяжелой астмой, встречающихся в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное исследование с поперечным срезом (cross-sectional) включены 119 амбулаторных пациентов в возрасте от 22 до 82 лет (средний возраст 55 лет), которые были направлены на консультацию терапевтами и врачами общей практики. Диагностика тяжелой БА осуществлялась на основе критериев ERS/ATS (2014). Больным выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции (Спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания), проводилось измерение индекса массы тела (ИМТ). Атопический статус оценивался по результатам кожных проб (при-

тесты) или уровню специфических IgE в сыворотке крови к основным ингаляционным аллергенам. Количество эозинофилов периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилуминесцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания).

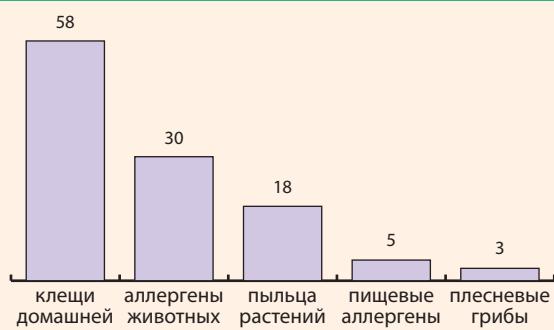
Среди больных с тяжелой астмой у большинства (77%) была выявлена аллергическая (атопическая) форма заболевания. Аспириновая астма отмечалась в 9,2% случаев, гормонозависимая астма – в 13%

Определение вариантов или фенотипов астмы проводилось согласно классификации Г.Б. Федосеева (1982) и рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA, 2014). Для диагностики сочетания БА и ХОБЛ использовались большие и малые критерии [7]. Качество жизни (КЖ) пациентов и уровень контроля БА определялись при помощи русских версий вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и ACQ-5-теста соответственно. Пациенты вели дневники самоконтроля, где отмечали выраженность симптомов, используемую терапию и показатели пикфлоуметрии. Обострения астмы регистрировались по записям пациентов и по данным медицинской документации. Статистическая обработка материалов проводилась при помощи пакета программ Statistica-10 по общепринятым в медико-биологических исследованиях методам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных представлена в *таблице 1*. Среди пациентов с тяжелой БА преобладали женщины.

Рисунок 1. Спектр сенсibilизации больных тяжелой БА, %



ИМТ был повышен и у мужчин, и у женщин. У большинства пациентов заболевание дебютировало в возрасте старше 12 лет («поздняя» астма). Значительной части больных ранее была определена стойкая утрата трудоспособности. Пациенты получали терапию БА согласно 4-й и 5-й ступеням по GINA (2014). Мужчины с тяжелой астмой реже женщин применяли ИГКС. В таблице 2 показано наличие триггеров обострений тяжелой астмы в окружении пациентов. Более половины больных (особенно мужчины) имели анамнез курения, и существенная часть являлась активными курильщиками. Многие пациенты не выполняли рекомендации врачей по обеспечению гипоаллергенного быта и держали дома животных и птиц.

Среди больных с тяжелой астмой у большинства (77%) была выявлена аллергическая (атопическая) форма заболевания. Аспириновая астма отмечалась в 9,2% случаев, гормонозависимая астма – в 13%. Тяжелая БА сочеталась с ХОБЛ в 37% случаев. У 86% пациентов имелись признаки неаллергической астмы (инфекционно-зависимая, нервно-психическая, астма физического усилия). В 83% случаев были выявлены 2 и более варианта течения БА.

При изучении спектра сенсibilизации больных тяжелой астмой (рис. 1) основными явились аллергены клещей домашней пыли – *D. pteronyssinus* и *D. farinae*. Моносенсибилизация была выявлена у 33% больных тяжелой астмой, сенсibilизация к 2 группам аллергенов – у 50% пациентов, полисенсibilизация (положительная реакция на 3 и более группы аллерги-

нов) – в 17% случаев. Отрицательные результаты аллергологического обследования получены у 22% больных тяжелой БА. При наличии анамнеза курения частота выявления атопии снижалась при увеличении ИКЧ ($r = -0,3$, $p < 0,05$).

У части пациентов проводилось изучение маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей (эозинофилия периферической крови, FeNO). Полученные данные представлены в таблице 3. Хотя бы один положительный маркер эозинофильного воспаления, несмотря на проводимую терапию, был повышен у 63% больных тяжелой астмой, при этом имела корреляция между уровнями эозинофилов периферической крови и FeNO ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Характеристика пациентов с тяжелой БА

Признак	Всего	Мужчины	Женщины	p
Пол, n (%)	119 (100)	32 (27)	87 (73)	< 0,05
Возраст, годы	22–82 (55,4)	22–82 (55,1)	29–81 (55,4)	ns
Индекс массы тела (ИМТ)	28 (16–53)	26 (16–36)	29 (18–53)	ns
Образование:				
• Среднее (%)	61	50	64	ns
• Высшее (%)	39	50	36	ns
Возраст постановки диагноза БА, лет	37 (1,5–78)	42 (2–78)	35 (1,5–71)	< 0,05
Раннее начало БА (до 12 лет), %	12	11	13	ns
Длительность БА, лет	16 (1–63)	12 (1–63)	17 (1–50)	< 0,01
Наличие стойкой утраты трудоспособности, %	65	53	69	ns
Лечение, группы препаратов:				
КДБА, количество ингаляций в сутки	0–20 (5,9 ± 0,4)	0–20 (6,3 ± 0,7)	0–20 (5,8 ± 0,4)	ns
ИГКС, %	89	78	94	< 0,05
ИГКС, суточная доза в мкг по беклометазону дипропионату	1 218 ± 51	1 203 ± 95	1 223 ± 65	ns
Приверженность к лечению (прием более 75% доз, назначенных ИГКС), % пациентов	62	57	63	ns
ИГКС/ДДБА, %	66	59	69	ns
Постоянный прием СГКС, %	16	22	14	ns
СГКС, суточная доза в мг по преднизолону	11 ± 2 (5–30)	15 ± 5 (5–30)	10 ± 2 (5–25)	ns
АХДД, %	12	19	9	ns
Моноклональные антитела (Ксолар), %	3	3	2	ns

ns – различия незначимы, $p > 0,05$; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; СГКС – системные глюкокортикостероиды; КДБА – β2-адреноагонисты короткого действия; ДДБА – β2-адреноагонисты длительного действия; АХДД – антихолинергические препараты длительного действия.

Таблица 2. Триггеры обострений у пациентов с тяжелой БА

Признак	Всего	Мужчины	Женщины	p (между мужчинами и женщинами)
Анамнез курения, %	59	81	51	< 0,01
Курят в настоящее время, %	27	41	22	< 0,05
Индекс курящего человека (ИКЧ), пачко-лет (средний)	1–92 (29)	3–92 (40)	1–80 (22)	ns
Пассивное курение, %	22	16	24	ns
Наличие профессиональных вредностей, %	25	47	17	< 0,001
Неблагоприятные бытовые условия (влажность и плесневые грибы в квартирах), %	8	5	9	ns
Наличие животных и птиц дома, %	32	29	34	ns

ns – различия незначимы, $p > 0,05$

Таблица 3. Маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных тяжелой астмой

Маркер	n	Значение (M ± m)	Критерий наличия эозинофильного воспаления	Доля пациентов, соответствующих данному критерию, %
Эозинофилы периферической крови	103	266,5 ± 29,45 кл/мкл	³ 150 кл/мкл	54
Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO)	73	37,9 ± 5,09 ppb	>25 ppb	43

При сочетании БА и ХОБЛ (37% пациентов) у значительной части больных (68%) первой возникла астма (средний возраст 41 год), затем на фоне длительного стажа курения и/или воздействия профессиональных вредностей присоединилась ХОБЛ (в возрасте около 50 лет). У 32% пациентов изначально развилась ХОБЛ (средний возраст 54 года), а затем стали возникать симптомы поздней астмы, выявлялся достоверный прирост в пробе с бронхолитиком, и диагноз астмы был поставлен в среднем в 57 лет. У 60% больных этой группы ранее отмечались проявления аллергии (аллергический ринит, непереносимость лекарственных препаратов и др.), а также отягощенная наследственность.

При характеристике пациентов с тяжелой БА в зависимости от статуса курения выявлено, что мужской пол преобладал как среди курящих на момент обследования (12 против 39%, $p < 0,01$), так и среди бросивших курить (12 против 32%, $p < 0,05$). Диагноз БА у не имевших анамнеза курения пациентов ставился раньше (33 года) по сравнению с курильщиками (42 года, $p < 0,05$). При изучении показателей спирометрии больных с тяжелой БА выявлено, что ОФВ₁ (% от должного) был выше у никогда не куривших пациентов по сравнению с теми, кто курил ранее (58 против 51%, $p < 0,05$) или продолжает активно курить (58 против 46%, $p < 0,01$). Среди пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ ОФВ₁ был достоверно ниже, чем у курящих без ХОБЛ (46 против 54% $p < 0,05$). Прирост ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика в исследуемых группах не различался в зависимости от статуса курения, но был ниже при сочетании тяжелой БА с ХОБЛ. Персистирующая обструкция (отсутствие нормализации соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы с сальбутамолом) отмечалась у 76% больных тяжелой астмой и была более выражена у курильщиков по сравнению с некурящими ($54 \pm 2,3$ против $65 \pm 2,8$, $p < 0,01$).

У основной части больных тяжелой астмой (82%) отмечалось неконтролируемое течение заболевания. Только у 8% был достигнут полный и у 10% – частичный контроль астмы. Не было выявлено связи контроля и КЖ со статусом и интенсивностью курения, с наличием или отсутствием ХОБЛ. Средний балл АСQ-5 при тяжелой астме положительно коррелировал с показателями КЖ: с симптомами ($r = 0,4$, $p < 0,05$), активностью ($r = 0,3$, $p < 0,05$), влиянием болезни ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и общим баллом ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

Уровень FeNO был выше у некурящих пациентов с тяжелой БА ($54 \pm 8,8$ ppb) по сравнению с бросившими курить ($29 \pm 7,7$ ppb, $p < 0,05$) и активно курящими ($17 \pm 4,1$ ppb, $p < 0,01$). Уровень эозинофилии периферической крови не различался в зависимости от статуса курения. Хотя бы один положительный маркер эозинофильного

воспаления чаще выявлялся у некурящих пациентов по сравнению с курящими (71% vs 47%, $p < 0,05$).

При оценке проводимой терапии выявлено, что курящие пациенты с тяжелой астмой реже применяли ИГКС (78%), чем бросившие курить (95%, $p < 0,05$). Приверженность к лечению (прием более 75% назначенных доз ИГКС) у курящих была существенно ниже (39%), чем у никогда не куривших (72%, $p < 0,01$) или прекративших курить (69%, $p < 0,05$) больных. Частота использования других групп лекарственных препаратов, суточные дозы ИГКС и СГКС у пациентов не различались в зависимости от статуса курения.

Полученные нами данные подтверждают то, что для курильщиков с тяжелой астмой свойственны более низкие, чем для некурящих, показатели функции легких

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей стране в последние годы было опубликовано относительно немного работ, дающих клиническую характеристику пациентов с тяжелой астмой в реальной клинической практике. В национальном исследовании БА тяжелого течения НАБАТ [6] исходно ни у одного пациента не было контролируемого течения заболевания, и на фоне лечения ИГКС + ДДБА хороший контроль астмы был достигнут более чем у 80% больных. В проект не включались пациенты с ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% от должного после ингаляции бронхолитика, с отрицательной бронхолитической пробой, при наличии тяжелых соматических заболеваний. Не была обозначена частота аллергической БА, не был известен возраст дебюта БА, не указана частота курения. В реальной клинической практике врачам нередко приходится встречаться с курящими больными астмой, с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ или сопутствующих заболеваний других органов и систем, что накладывает определенные ограничения на возможность применения стандартных методов терапии.

Известно, что тяжелая астма является гетерогенным заболеванием [4, 8]. В связи с этим невозможно характеризовать пациентов только по одному клиническому или физиологическому показателю. В результате факторного анализа [9] было выявлено, что функция легких, бронхиальная гиперреактивность и воспаление дыхательных путей являются разными характеристиками этого заболевания. С целью идентифицировать различные фенотипы астмы при сопоставлении клинических данных и показателей воспаления (эозинофилии мокро-

ты) был применен мультивариантный математический подход [8]. В исследовании SARP [4] также был использован кластерный анализ, который позволил определить ключевые факторы, ассоциированные с тяжелым течением БА – женский пол, ожирение, африканская раса и воздействие пассивного курения, при котором отмечались более выраженные обструкция дыхательных путей и гиперреактивность.

При сравнении наших данных с результатами ENFUMOSA, BIOAIR и SARP выявлено, что среди больных также преобладали женщины, основным аллергеном являлись клещи домашней пыли, отмечались низкие показатели функции легких с компонентом необратимой обструкции дыхательных путей, несмотря на использование высоких доз контролируемых препаратов и средств неотложной терапии. При этом наши пациенты были несколько старше, качество жизни и контроль астмы хуже и уровень ОФВ₁ был ниже. Возможно, это связано с высокой частотой курения, недостаточной приверженностью пациентов лечению и сочетанием с ХОБЛ у части пациентов.

Выявленные в нашей работе положительные корреляции между КЖ при тяжелой астме и уровнем контроля заболевания подчеркивают важность усилий для достижения контроля БА и устранения препятствующих этому факторов, в том числе курения.

Предполагается, что содержание эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл в 1 мкл [11] и концентрация FeNO ≥ 25 ppb [12] являются маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей. В нашем исследовании они были выявлены у 63% больных тяжелой астмой. Полученные данные могут свидетельствовать о необходимости использования в лечении более высоких доз ИГКС и подтверждают перспективы применения у таких пациентов биологических препаратов, направленных на подавление Th2-ответа (омализумаб, анти-ИЛ-5, 4, 13 и др.). В GINA-2015 при тяжелой астме обсуждается возможность применения комбинации трех групп препаратов (ИГКС + ДДБА + АХДД) уже в качестве первого эмпирического варианта терапии с последующим фенотип-специфическим лечением. В нашей выборке только 12% больных тяжелой БА применяли АХДД и 3% использовали анти-IgE-терапию, что, вероятно, показывает на уже существующие возможности для улучшения помощи таким пациентам.

Курение является одним из значимых факторов, которые при астме влияют на развитие клинических проявлений и эффективность проводимой терапии [13]. Полученные нами данные подтверждают то, что для курильщиков с тяжелой астмой свойственны более низкие, чем для некурящих, показатели функции легких. Уровень FeNO у курильщиков менее информативен, чем у некурящих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты выполненной работы свидетельствуют о том, что тяжелая БА является гетероген-

ным заболеванием. У подавляющего большинства пациентов с тяжелой астмой (83%) были выявлены 2 и более варианта течения болезни. Аллергическая (атопическая) БА часто встречалась при тяжелом течении заболевания (77%). Аллергены клещей домашней пыли являлись ведущими в спектре сенсибилизации пациентов. У значительной части пациентов (82%) отмечалось неконтролируемое течение заболевания, и в 76% выявлялась не полностью обратимая бронхиальная обструкция. Маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей, несмотря на проводимую терапию, выявлены у 63% больных тяжелой астмой. Хорошая приверженность к лечению (прием более 75% назначенных доз препаратов) отмечена у 61% пациентов с тяжелой БА. Среди больных тяжелой астмой имели анамнез курения 59%, и активно курили на момент обследования 27% пациентов. У курильщиков отмечались более низкие показатели функции легких и уровень FeNO. Курящие пациенты были менее привержены базисной терапии ИГКС. Тяжелая БА сочеталась с ХОБЛ в 37% случаев. Требуется совершенствование терапии пациентов тяжелой астмой и более широкое использование у них тиотропия бромида и омализумаба.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114:40–47.
2. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*, 2003, 22: 470–477.
3. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. *Thorax*, 2011, 66(10): 910–7.
4. Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X, Hastie AT, Li H, Meyers DA, Bleeker ER. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Ann Am Thorac Soc*, 2013 Dec, 10: 118–124.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43: 343–373.
6. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. *Пульмонология*, 2004, 6: 68–77.
7. Louie S, Zeki A, Schivo M et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013, 6(2):197–219.
8. Halder P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, Aug 1, 178(3): 218–24.
9. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M et al. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 101–108.
10. Pavord ID, Hilvering B. Biomarkers and inhaled corticosteroid responsiveness in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Apr, 135(4): 884–885.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Asthma. *NEJM*, 2014, 371: 1198–1207.
12. Dweik RA, Boggs PB, Erzurun SC et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 18.
13. Kupczyk M, Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *Journal of internal medicine*, 2012, 272; 121–132.