

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)**

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии,
аллергологии и иммунологии

В. В. Наумова, Е. К. Бельтюков, Т. С. Лепешкова,
О. Г. Смоленская, В. Х. Абдуллаев, Д. В. Киселева

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Диагностика, лечение и профилактика

Учебное пособие

Рекомендовано Центральным методическим советом ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России в качестве учебного пособия

**Екатеринбург
2021**

УДК 616.248-07-08 (075.8)
ББК 54.122я73
Б88

Рецензент:

Рычкова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменского государственного медицинского университета» Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Тюменской области

Авторы:

Наумова Вероника Викторовна – кандидат медицинских наук
Бельтюков Евгений Кронидович – доктор медицинских наук, доцент
Лепешкова Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук
Смоленская Ольга Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор
Абдуллаев Вугар Ханлар оглы
Киселева Дарина Викторовна

Б88 Бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика : учебное пособие / В. В. Наумова, Е. К. Бельтюков, Т. С. Лепешкова, О. Г. Смоленская и др. ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург : УГМУ, 2021. – 106 с. : ил. — Библиогр.: с. 99. — 500 экз. — ISBN 978-5-89895-978-4. — Текст : непосредственный.

В учебном пособии изложены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, алгоритмы выбора терапии в зависимости от фенотипа заболевания и клинические примеры. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки кадров высшей квалификации 31.08.26 «Аллергология и иммунология», утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1068 от 25 августа 2014 г., с учетом профессионального стандарта врача аллерголога-иммунолога, утвержденного Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 г. № 138н и направлено на формирование у обучающихся профессиональных компетенций по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы.

Предназначено для ординаторов, обучающихся по программе ординатуры по специальности 31.08.26 «Аллергология и иммунология».

УДК 616.248-07-08 (075.8)
ББК 54.122я73

ISBN 978-5-89895-978-4

© УГМУ, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
Глава 1. Этиология и патогенез бронхиальной астмы.....	10
1.1. Определение.....	10
1.2. Генетическая предрасположенность	11
1.3. Аллергены	11
1.4. Инфекции.....	12
1.5. Профессиональные сенсибилизаторы	13
1.6. Клетки и медиаторы воспаления.....	14
1.7. Бронхиальная гиперреактивность.....	15
1.8. Аллергический ринит и полипозный риносинусит, как факторы риска развития бронхиальной астмы	16
1.9. Роль поллютантов и питания в формировании бронхиальной астмы	18
1.10. Структурные изменения дыхательных путей, формирование Overlap-синдрома	20
Глава 2. Диагностика бронхиальной астмы.....	21
2.1. Клиническая диагностика	21
2.2. Функция внешнего дыхания	23
2.3. Эозинофилия крови и мокроты	26
2.4. Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)	27
2.5. Специфическая аллергологическая диагностика, молекулярная (компонентная) диагностика аллергии	27
2.6. Дополнительные методы исследования (для дифференциальной диагностики и диагностики осложнений)	28
2.7. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы	28
2.8. Диагностика тяжелой бронхиальной астмы.....	32
2.9. Диагностика обострений бронхиальной астмы	35
2.10. Классификации бронхиальной астмы.....	39

2.11. Фенотипы бронхиальной астмы	45
Глава 3. Лечение и профилактика бронхиальной астмы	55
3.1. Развитие сотрудничества между пациентом и врачом.....	55
3.2. Профилактика бронхиальной астмы - выявление факторов риска и уменьшение их воздействия.....	56
3.3. Оценка состояния, лечение и мониторинг БА	57
3.4. Фармакотерапия бронхиальной астмы	58
3.4.1. Препараты, контролирующие течение заболевания	59
3.4.2. Средства неотложной терапии	64
3.4.3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы.....	65
3.4.4. Алгоритм выбора генно-инженерного биофармацевтического препарата для иммунобиологической терапии (ИБТ)	67
3.4.5. Примеры выбора ГИБП (из реальной клинической практики).....	70
3.4.6. Аллерген-специфическая иммунотерапия	74
3.5. Лечение обострений бронхиальной астмы.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
БЛОК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ.....	82
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	99
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛП – антилейкотриеновые препараты

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БДТ – бронходилатационный тест

ГИБП – генно-инженерные биофармацевтические препараты

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

ДПП-4 – дипептидил пептидаза

ДС – дневной стационар

ИБТ – иммунобиологическая терапия

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

КДБА – короткодействующие бета2-агонисты

КСГ – клинико-статистические группы

КСС – круглосуточный стационар

КТ – компьютерная томография

МЗ СО – Министерство Здравоохранения Свердловской области

МНН – международное непатентованное название

МО – медицинская организация

ОГКС – оральные глюкокортикостероиды

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ПРС – полипозный риносинусит

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СГКС – системные глюкокортикостероиды

ТФОМС СО – Территориальный Фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области

ФВД – функция внешнего дыхания

ФКР – федеральные клинические рекомендации

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

АСQ – asthma control questionnaire

АСТ – asthma control test

ATS – American Thoracic Society, Американское торакальное общество

ЕААСI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology,
Европейская академия аллергии и клинической иммунологии

ЕСР – эозинофильный катионный белок

ERS – European Respiratory Society, Европейское респираторное общество

FcεRI – высокоаффинный рецептор к IgE

FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе

GINA – Global Initiative for Asthma, программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы»

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

IL – интерлейкин

IL-4R α – альфа-субъединица рецептора IL-4

ILC-2 – врожденные лимфоидные клетки 2 типа

MBP – главный основной протеин

ppb – part per billion, концентрация газа в воздухе

RSV – респираторно-синцитиальный вирус

TGF – трансформирующий фактор роста

Th-1 – Т-хелперы 1 типа

Th-2 – Т-хелперы 2 типа

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность бронхиальной астмы (БА) стала быстро увеличиваться с середины 1960-х гг. в странах Западной Европы и Северной Америки, а с середины 1980-х гг. – в странах Восточной Европы. Согласно проведенному анализу заболеваемости в Европе, в Австрии с 1992 по 2002 гг. распространенность БА увеличилась в 4 раза, в Италии, с 1974 по 1998 гг., выросла с 7 до 13%.

В настоящее время распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18%.

В России распространённость БА среди взрослого населения составляет от 2,2 до 5-7%, а в детской популяции этот показатель приближается к 10 %.

В Свердловской области по данным популяционных исследований (Бельтюков Е.К., Братухин К.П., 2000, 2012) распространенность БА за 12 лет увеличилась в 1,5 раза с 5,7% в 2000 г. до 8,9% в 2012 г. При этом доля больных с тяжелой неконтролируемой астмой в структуре больных БА, зарегистрированных по обращаемости, составила 10,2%.

По данным ГБУЗ СО СОКБ №1 в 2019 г. в структуре больных, обратившихся на прием к врачу аллергологу-иммунологу, пациенты с диагнозом «Бронхиальная астма» составили 58,3% (Табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по обращаемости к врачу аллергологу-иммунологу в областной консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ СО СОКБ №1 в 2019 г. (n=10096)

Код МКБ10	Нозология	Количество пациентов 2018/2019	%	Рейтинг
J45 - 45.9	Бронхиальная астма	5941/5890	56,9/58,3	1
J30 - 31.0	Аллергический, вазомоторный, хронический ринит	1332/1444	12,8/14,3	2
J41.0 - 44.9	Хронический бронхит и ХОБЛ (непрофильная патология)	1126/534	10,8/5,3	6
L20 - 30	Дерматит и экзема	728/768	7/7,6	3
L50 - 50.9	Крапивница	617/539	6/5,3	5

Код МКБ10	Нозология	Количество пациентов 2018/2019	%	Рейтинг
D80 - 89	Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (ПИД)	483/685	4,5/6,8	4
T88.1; T88.7	Патологическая реакция на ЛС и медикаменты неуточненная и другие осложнения, связанные с иммунизацией	58/172	0,6/1,7	7

В связи с ростом заболеваемости БА в 1992 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови США и Всемирной организации здравоохранения была создана рабочая группа из ведущих экспертов, занимающихся бронхиальной астмой, результатом деятельности которой явилась программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA), предназначенная для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и органами государственного управления с целью распространения информации о диагностике и лечении БА, а также внедрения результатов научных исследований в клиническую практику.

Доклад рабочей группы (ассамблеи) GINA регулярно пересматривается. Так в 2006 г. эксперты GINA определили основной целью терапии БА достижение контроля над заболеванием. С 2014 г. в GINA акцентируется внимание на гетерогенности астмы, развивается концепция фенотипирования БА, основанная на патобиологических характеристиках и маркерах, что позволяет индивидуализировать лечение больных БА, особенно с тяжелым течением.

Согласно требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки кадров высшей квалификации 31.08.26 «Аллергология и иммунология», утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1068 от 25 августа 2014 г., и требованиям профессионального стандарта врача аллерголога-иммунолога, утвержденного приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 г. № 138н, подготовка врачей аллергологов-иммунологов должна включать освоение вопросов клиники, диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, в том числе тяжелой. В связи с этим пособие направлено на формирование у обучающихся профессиональных компетенций по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы.

Глава 1. Этиология и патогенез бронхиальной астмы

С развитием представлений о БА, ее патогенезе, изменений в подходах к ведению пациентов появляются новые и модифицируются прежние определения.

1.1. Определение

В настоящее время *бронхиальная астма* определяется, как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и определяющееся по наличию в анамнезе свистящих хрипов, одышки, заложенности в груди и кашля, изменяющихся со временем, а также по наличию вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе.

Факторы, влияющие на риск развития БА, можно разделить на внутренние факторы, предрасполагающие к развитию заболевания, и факторы окружающей среды, провоцирующие астму (Табл. 2).

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

Факторы	Описание
Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none">• Генетическая предрасположенность к атопии• Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности• Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин)• Ожирение
Факторы окружающей среды	<ul style="list-style-type: none">• Аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений• Инфекционные агенты (преимущественно вирусные)• Профессиональные факторы• Аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива,

Факторы	Описание
	табачный дым (активное и пассивное курение) <ul style="list-style-type: none"> • Диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное поступление антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)

1.2. Генетическая предрасположенность

Наследственный компонент участвует в патогенезе БА, но весьма сложным образом. В настоящее время показано, что в патогенезе БА участвуют многочисленные гены, причем в различных этнических группах эти гены могут быть разными. Поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточился на четырех крупных областях: выработка аллерген-специфических антител класса IgE (атопия); проявление бронхиальной гиперреактивности; образование медиаторов воспаления, цитокинов, хемокинов и факторов роста; определение соотношения между Th1 и Th2 опосредованными типами иммунного ответа. Имеют значение гены, ответственные за тканевую проницаемость (барьеры) для аллергенов.

1.3. Аллергены

Для атопической БА наиболее актуальными аллергенами являются клещи домашней пыли. Ферментативная активность клещевых аллергенов позволяет преодолевать защитные барьеры слизистых дыхательных путей и инициировать аллергический ответ у предрасположенных лиц, имеющих Th2-девиацию иммунного ответа. По данным популяционного исследования, проведенного в Свердловской области, у больных с атопической астмой преобладает сенсibilизация к клещам домашней пыли (Табл. 3).

Таблица 3. Сенсibilизация у больных АР и БА, выявленных при популяционном исследовании среди взрослых в г. Лесной Свердловской области, 2012 г. (Братухин К.П., Бельтюков Е.К.)

Сенсibilизация	Аллергический ринит, n=77	Аллергический ринит в сочетании с БА, n=19	Бронхиальная астма n=40
Пыльцевая	68%	47%	20%
Бытовая	47%	47%	63%
Эпидермальная	12%	21%	23%

Ночная бронхиальная астма. Механизмы усиления выраженности симптомов БА в ночное время полностью не выяснены, однако это ухудшение состояния может быть связано с циркадными колебаниями уровней гормонов в крови (адреналина, кортизола и мелатонина) и нейрогенными факторами, например, изменением тонуса холинергической нервной системы; а также возможно *воздействие постельных клещевых аллергенов* при клещевой астме. Имеются сообщения о том, что в ночное время отмечается активация воспаления в дыхательных путях, которая может отражать снижение активности эндогенных противовоспалительных механизмов.

1.4. Инфекции

С формированием вирус-индуцированного фенотипа БА связывают различные вирусные инфекции в младенческом возрасте. Респираторно-синцициальный вирус (RSV) и вирус парагриппа формируют симптоматическую картину во многом напоминающую проявления БА у детей. Данные ряда длительных проспективных исследований, включавших детей, госпитализированных с подтвержденной RSV-инфекцией, показали, что примерно у 40% из них сохраняются свистящие хрипы или развивается БА в старшем возрасте. Риновирус имеет большое значение в дебюте БА и как триггер обострений при вирус-индуцированной астме. С другой стороны, имеются сведения о том, что определенные респираторные инфекции, перенесенные в раннем детском возрасте, в том числе корь и иногда даже RSV-инфекция, могут защищать от развития БА.

Вероятно, взаимное влияние атопии и вирусной инфекции осуществляется в процессе сложного взаимодействия, при котором атопическое состояние может повлиять на реакцию нижних дыхательных путей на вирусную инфекцию, а вирусная инфекция, в свою очередь, воздействовать на развитие аллергической сенсибилизации. Такое взаимодействие может происходить в случае одновременного контакта с аллергеном и вирусами.

1.5. Профессиональные сенсибилизаторы

Известно свыше 300 веществ, взаимосвязанных с развитием профессиональной БА, которую определяют как БА, обусловленную контактом с аллергеном на рабочем месте. К профессиональным триггерам относятся вещества с низким молекулярным весом и высокой активностью, например, изоцианаты – ирританты, способные вызывать бронхиальную гиперреактивность; сложные биологические вещества растительного и животного происхождения, стимулирующие выработку IgE.

Профессиональной БА заболевают взрослые. Профессиональные сенсибилизаторы служат причиной примерно каждого десятого случая БА у взрослых трудоспособного возраста. БА является самым частым профессиональным заболеванием органов дыхания в индустриальных странах. Области деятельности, для которых характерен высокий риск развития профессиональной БА, включают сельское хозяйство, малярное дело (в том числе с использованием распылителей), уборку/чистку и производство пластмасс.

В большинстве случаев профессиональная БА развивается при участии иммунологических механизмов после латентного периода продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет после начала контакта с аллергеном. В ее основе могут быть IgE-опосредованные и клеточные аллергические реакции.

Самым важным методом предотвращения развития профессиональной БА является устранение или уменьшение контакта с профессиональными сенсибилизаторами.

1.6. Клетки и медиаторы воспаления

Клетки воспаления. Воспаление при БА имеет ряд особенностей, характерных для всех аллергических заболеваний. К этим особенностям относятся активация аллергеном (при участии антиген-представляющих клеток) Th2 лимфоцитов, продуцирующих IL4, запускающий через В-лимфоциты синтез IgE с последующей его фиксацией на тучных клетках. Повторное попадание аллергена в дыхательные пути приводит к активации тучных клеток вследствие взаимодействия аллергена с IgE, что приводит к выбросу из тучной клетки медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и др.).

Структурные клетки дыхательных путей также вырабатывают медиаторы воспаления и вносят свой разносторонний вклад в поддержание воспаления.

Медиаторы воспаления. В настоящее время известно более 100 различных медиаторов, участвующих в патогенезе БА и развитии сложной воспалительной реакции в дыхательных путях; наиболее важные из них: гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, интерлейкины 4, 5, 13 (Рис. 1).

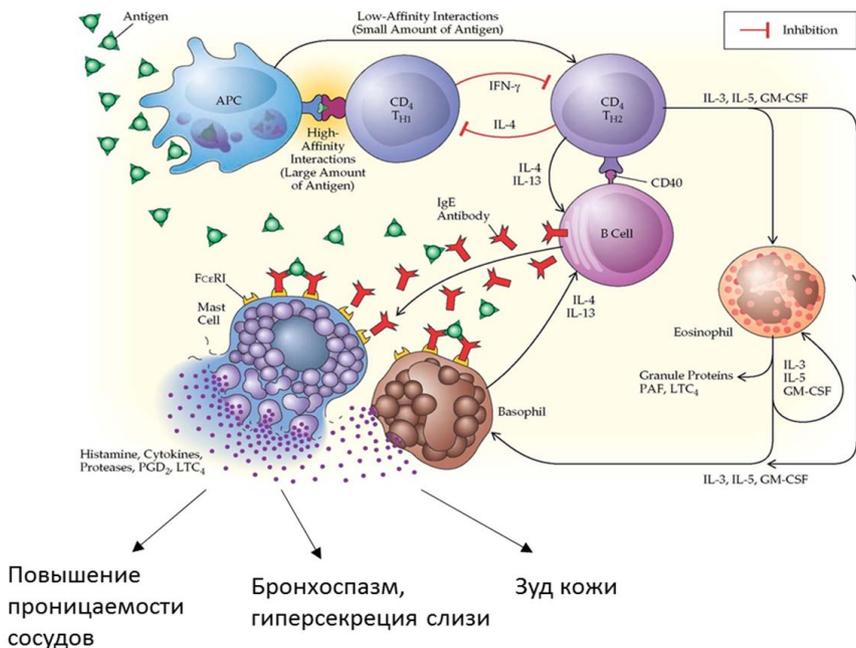


Рисунок 1. Механизм аллергической реакции I типа по Gell и Coombs

В поздней фазе аллергического ответа в дыхательные пути под действием лейкотриенов, эозинофильного хемотаксического фактора, IL5, 13 привлекаются эозинофилы, выделяющие из своих гранул белки, токсически действующие на эпителий бронхов; в результате формируется хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, характеризующееся тканевой неспецифической гиперреактивностью.

1.7. Бронхиальная гиперреактивность

Бронхиальная гиперреактивность представляет собой характерное функциональное нарушение при БА; это свойство бронхов отвечать на воздействие триггеров, аллергенов бронхальной обструкцией. При atopической астме бронхиальная гиперреактивность возникает, как следствие патологического действия эозинофилов в поздней фазе

аллергического ответа, которые секретируя MBP, ECP и другие белки, приводят к десквамации эпителия бронхов, формируя гиперчувствительность к действию раздражителей (триггеров). При неаллергической (эозинофильной) астме IL-5 мобилизует эозинофилы в дыхательные пути, что также приводит к аналогичным патологическим изменениям в слизистой бронхов и формированию бронхиальной гиперреактивности.

В результате воздействие стимула, безопасного для здорового человека, у больного БА происходит сужение дыхательных путей, которое приводит к вариабельной бронхиальной обструкции и эпизодическому появлению симптомов. Таким образом, бронхиальная гиперреактивность связана с воспалением и может уменьшаться под действием противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами вследствие восстановительных процессов в дыхательных путях (Табл. 4).

Таблица 4. Механизмы развития бронхиальной гиперреактивности

<p>ЧРЕЗМЕРНОЕ СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ может быть следствием увеличения объема и сократимости гладкомышечных клеток бронхов.</p> <p>ДЕСИНХРОНИЗАЦИЯ Сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие воспалительных изменений бронхиальной стенки может приводить к избыточному сужению просвета бронхов и исчезновению плато максимального бронхоспазма, характерного для дыхательных путей у здоровых лиц при вдыхании бронхоконстрикторных веществ.</p> <p>УТОЛЩЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ СТЕНКИ, обусловленное отеком и структурными изменениями, увеличивает степень сужения дыхательных путей при спазме гладких мышц бронхов за счет измененной геометрии бронхов.</p> <p>Воспалительный процесс может способствовать СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ, которая приводит к избыточной бронхоконстрикции в ответ на стимуляцию нервных окончаний.</p>

1.8. Аллергический ринит и полипозный риносинусит, как факторы риска развития бронхиальной астмы

При БА гиперреактивность дыхательных путей не ограничивается бронхиальной гиперреактивностью. Характерно вовлечение в

патологический процесс верхних дыхательных путей, что клинически проявляется аллергическим ринитом (АР) и/или полипозным риносинуситом (ПРС).

Известно, что БА часто сочетается с АР и/или ПРС, что объясняется схожими патофизиологическими изменениями в одних и тех же дыхательных путях. При этом, как правило, вначале пациенты заболевают АР и/или ПРС, а затем присоединяется бронхиальная астма. В связи с этим очень важным в профилактике БА является своевременная диагностика АР и/или ПРС и адекватная терапия воспалительных заболеваний носа, что может предотвратить трансформацию этих заболеваний в бронхиальную астму. При АР важнейшим методом профилактики развития астмы является аллерген-специфическая иммунотерапия. Перспективным также является применение генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП) у больных с АР и/или ПРС. Документ, подчеркивающий важность взаимосвязи АР и БА, - ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), декларирует АР, как важнейший фактор риска астмы. В Свердловской области получены эпидемиологические подтверждения частого сочетания АР и БА в популяции: от 40% до 75% случаев (Табл. 5).

Таблица 5. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита у взрослых в Свердловской области (Бельтюков Е.К., Петухова А.Ю., Каракина М.Л., Наумова В.В., Братухин К.П. 2000-2012 гг.)

Популяция / распространенность	БА	АР	Сочетание БА и АР
г. Екатеринбург, 2006 г., n=406	5,9%	6,4%	75%
Екатеринбургский военный гарнизон, 2006 г., n=522	2,7%	6,1%	43%
г. Лесной, 2000 г., n=1057	5,7%	11,24%	40%
г. Лесной, 2012 г., n=449	8,9%	17,1%	48%
г. Новоуральск, 2007 г., n=567	6,5%	17,1%	75,7%
Ачитский район, 2000 г., n=805	3,6%	11,18%	62%

По данным регистра больных тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) Свердловской области (n=65); 63,9% больных тяжелой атопической БА имеют АР. В целом, 69,2% больных ТБА страдают воспалительными заболеваниями носа (Табл. 6).

Таблица 6. Сопутствующие воспалительные заболевания носа (АР, ПРС) у больных тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) (Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., 2020 г.)

Пациенты с ТБА, n=65			Средний возраст	Мин- макс возраст	Код МКБ-10					
					J 45.0		J 45.1		J 45.8	
	абс	%			абс	%	абс	%	абс	%
ТБА всего	65	100%	52	19-75	36	55	27		2	
АР	23	35,4%	47	19-67	23	63,9	0		0	
ПРС	14	21,5%	54	39-68	1	2,8	13	48	0	
АР+ПРС	8	12,3%	53	33-73	7	19,4	0		1	50
ТБА без АР и ПРС	20	30,8%	55	35-75	5	13,9	14	52	1	50

1.9. Роль поллютантов и питания в формировании бронхиальной астмы

Курение табака. У больных БА курение табака сопровождается ускоренным ухудшением функции легких, увеличением степени тяжести БА, может приводить к снижению ответа на лечение ингаляционными и системными ГКС, а также уменьшает вероятность достижения контроля над астмой.

Воздействие табачного дыма в пренатальном и постнатальном периодах сопровождается умеренно выраженными неблагоприятными эффектами, в том числе повышенным риском появления астмаподобных симптомов в раннем детстве. Однако данные о повышении риска аллергических заболеваний неоднозначны. Неблагоприятные эффекты

курения матери до рождения ребенка сложно отделить от эффектов курения после рождения.

Кроме того, у детей курящих матерей в четыре раза повышен риск развития свистящих хрипов на первом году жизни. Контакт с табачным дымом в окружающей среде (пассивное курение) увеличивает риск развития заболеваний нижних дыхательных путей как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте.

Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений. Показана взаимосвязь между развитием обострений БА и увеличением степени загрязненности воздуха; причем обострения могут развиваться в ответ как на общее повышение загрязненности воздуха, так и на увеличение концентрации специфических аллергенов, к которым сенсibilизированы пациенты.

Аналогичные взаимосвязи были выявлены между обострениями БА и уровнями поллютантов помещений, например, дыма и гари от газовых плит и органического топлива, используемого для обогрева помещений и приготовления еды, плесени и продуктов жизнедеятельности тараканов.

Питание. В целом показано, что у детей, вскармливавшихся детским питанием на основе цельного коровьего молока или соевого белка, частота свистящих хрипов в раннем возрасте была выше, чем у детей, получавших грудное молоко.

Можно предположить, что определенные особенности питания также играют роль в росте частоты БА и атопических заболеваний в последние годы. Например, повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное потребление антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), увеличенное поступление п-6-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе маргарина и растительных масел) и сниженное – п-3-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы).

1.10. Структурные изменения дыхательных путей, формирование Overlap-синдрома

Вследствие воспалительной реакции в дыхательных путях больных БА выявляются характерные структурные изменения, которые часто рассматривают как процесс ремоделирования бронхов. Отчасти эти изменения зависят от степени тяжести заболевания и могут приводить к плохо обратимому сужению (фиксированной обструкции) дыхательных путей. Указанные изменения могут быть результатом восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление (Табл. 7).

Таблица 7. Структурные изменения в дыхательных путях при БА

В результате отложения волокон коллагена и протеогликанов под базальной мембраной развивается *субэпителиальный фиброз*, который отмечается у всех больных БА, в том числе у детей, даже до начала клинических проявлений заболевания; его выраженность может уменьшаться под действием лечения. Развивается фиброз других слоев стенки бронха, в которых также откладываются коллаген и протеогликаны.

ГЛАДКАЯ МУСКУЛАТУРА СТЕНКИ БРОНХА. Толщина гладкомышечного слоя увеличивается вследствие гипертрофии (увеличения размеров отдельных клеток) и гиперплазии (повышенного деления клеток), что способствует общему утолщению стенки бронха. Этот процесс может зависеть от степени тяжести заболевания и обусловлен действием таких медиаторов воспаления, как факторы роста.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ. Под действием факторов роста, например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), отмечается пролиферация сосудов бронхиальной стенки, что способствует утолщению стенки бронха.

ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ СЛИЗИ обусловлена повышением количества бокаловидных клеток в эпителии дыхательных путей и увеличением размеров подслизистых желез.

Таким образом, у некоторых пациентов с тяжелой БА, а также у курящих больных БА могут возникать структурные изменения в бронхах, приводящие к формированию необратимого компонента бронхиальной обструкции, что является признаком хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Этот феномен получил название «Перекрестный синдром Астма – ХОБЛ» или «Overlap-синдром». Причинами формирования необратимой бронхиальной обструкции может быть как изначально тяжелое течение БА, так и длительное отсутствие адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), так и курение, в том числе пассивное, особенно в детском возрасте.

Глава 2. Диагностика бронхиальной астмы

Диагноз БА устанавливается на основании анализа симптомов, оценки функции лёгких и определения обратимости бронхиальной обструкции.

2.1. Клиническая диагностика

Диагноз БА часто можно предположить на основании таких симптомов, как: эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и заложенность в грудной клетке. При подозрении на БА при сборе анамнеза целесообразно рассмотреть вопросы, приведенные в таблице № 8.

Таблица 8. Вопросы, которые следует задать пациенту при подозрении на БА

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Бывают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, в том числе повторяющиеся?• Беспокоит ли пациента кашель по ночам?• Отмечаются ли у пациента свистящие хрипы или кашель после физической нагрузки?• Бывают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или кашля после контакта с аэроаллергенами или поллютантами?• Отмечает ли пациент, что простуда у него «спускается в грудную клетку» или продолжается более 10 дней?• Уменьшается ли выраженность симптомов после применения соответствующих противоастматических препаратов?• Есть ли хронические заболевания носа? |
|--|

Положительный ответ хотя бы на один из вопросов дает повод думать об астме и планировать дальнейшее обследование.

Также при сборе анамнеза и осмотре необходимо обратить внимание на признаки, увеличивающие или уменьшающие вероятность наличия БА (Табл. 9)

Таблица 9. Клинические признаки, увеличивающие и уменьшающие вероятность наличия БА

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА	Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Наличие более одного из следующих симптомов - хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях: <ul style="list-style-type: none"> ○ ухудшения симптомов ночью и рано утром; ○ возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха; ○ возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов. ➤ Наличие атопических заболеваний в анамнезе; ➤ Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников; ➤ Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки; ➤ Низкие показатели ПСВ или ОФВ₁ (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами; ➤ Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии; ➤ Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья; ➤ Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики; ➤ Изменение голоса; ➤ Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний; ➤ Наличие большого стажа курения (более 10 пачек/лет); ➤ Заболевания сердца; ➤ Нормальные показатели ПСВ или спирометрии при наличии клинических проявлений

Физикальное обследование

Выраженность изменений, выявляемых при физикальном обследовании, зависит от степени тяжести БА и фазы заболевания. В период ремиссии и при отсутствии осложнений никаких отклонений от нормы может не выявляться.

При неконтролируемом течении заболевания при аускультации выявляют диффузные сухие свистящие хрипы в грудной клетке, иногда слышимые только на форсированном выдохе. При осложненной БА (эмфизема легких), Overlap-синдроме грудная клетка может приобретать бочкообразную форму, перкуторный звук - с коробочным оттенком.

Во время тяжелого приступа удушья, астматического статуса пациент занимает вынужденное положение – ортопноэ, с фиксацией верхнего плечевого пояса; вспомогательные мышцы активно включаются в дыхание, отмечается потливость и цианоз. При приступе удушья затруднен выдох, шумное свистящее дыхание слышно на расстоянии, наблюдается тахикардия и повышение артериального давления. Приступ может сопровождаться малопродуктивным кашлем. В конце приступа отходит вязкая стекловидная мокрота. В самых тяжелых случаях (жизнеугрожающее обострение) при аускультации не слышны дыхательные шумы и хрипы – «немое легкое» (вследствие тотальной бронхиальной обструкции).

2.2. Функция внешнего дыхания

Проводится с помощью спирометрии и/или пикфлоуметрии и позволяет оценить тяжесть бронхиальной обструкции, ее обратимость и вариабельность и подтвердить диагноз бронхиальной астмы. Является обязательным методом диагностики БА.

Термином «*обратимость*» обычно обозначается быстрое увеличение ОФВ₁ (или ПСВ), выявляемое через несколько минут после ингаляции бронхолитика быстрого действия – например, 200–400 мкг сальбутамола – или более медленное улучшение функции легких, развивающееся через несколько дней или недель после назначения адекватной дозы системных или ингаляционных ГКС.

Термином «*вариабельность*» обозначают колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени. Вариабельность симптомов и показателей функции легких может отмечаться в течение одних суток (в таком случае говорят о суточной вариабельности), нескольких дней, месяцев или носить сезонный характер. Установление вариабельности симптомов и показателей функции легких является важным компонентом диагностики БА. Кроме того, определение вариабельности является частью оценки контроля над БА. Вариабельность функции легких определяют с помощью пикфлоуметра (определяется ПСВ) или ручного спирометра (ОФВ₁).

Спирометрия является методом выбора для оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции в процессе диагностики БА. ОФВ₁ и ФЖЕЛ измеряют с использованием спирометра при форсированном выдохе.

Результаты спирометрии являются воспроизводимыми, однако они зависят от усилия пациента. Поэтому пациентов необходимо тщательно инструктировать о выполнении форсированного выдоха, провести дыхательный маневр трижды и зафиксировать лучший из полученных результатов.

В норме ОФВ₁ составляет 80 – 100% должн.; отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ > 0,70–0,80. Снижение этих показателей ниже указанных значений позволяет заподозрить ограничение скорости воздушного потока. Но проведение спирометрии без бронходилатационного теста (БДТ) обычно малоинформативно. Положительный БДТ косвенно свидетельствует о повышенном тоне дыхательных путей вследствие гиперреактивности дыхательных путей. Для проведения БДТ используется сальбутамол или фенотерол в дозе 200 мкг (для детей) или 400 мкг (для взрослых) в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером или дозированного порошкового ингалятора (ДПИ). Возможно применение сальбутамола в растворе в дозе 2,5-5 мг через небулайзер. Повторную спирометрию проводят через 20-30 минут после ингаляции В₂-агонистов короткого действия. Общепринятым критерием диагностики БА служит прирост ОФВ₁ ≥ 12% (и ≥ 200 мл) по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика. Перед проведением БДТ за 6 часов отменяются β₂-агонисты короткого действия, за 12 часов – β₂-агонисты длительного действия, за 24 часа – пролонгированные теофиллины.

абсолютный прирост (мл): $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{мл}} = \text{ОФВ}_{1\text{дилат.мл}} - \text{ОФВ}_{1\text{исх. мл}}$;

относительный прирост (%):

вариант расчета по отношению к исходному значению:

$$\text{ОФВ}_{1(\text{ПСВ})\%} = \frac{\text{ОФВ}_{1(\text{ПСВ})\text{дилат. мл}} - \text{ОФВ}_{1(\text{ПСВ})\text{исх. мл}}}{\text{ОФВ}_{1(\text{ПСВ})\text{исх. мл}}} \times 100\%$$

Если пациент перенес респираторную вирусную инфекцию, то для получения достоверных результатов БДТ следует проводить не ранее 6 недель после болезни.

Прирост ОФВ_{1} на 12% от должного значения или на 200 мл (прирост ПСВ на 15%) после ингаляции бронхолитика или курса ГКС-терапии считается значимым, бронхообструкция - обратимой, а БДТ – положительным. У больных с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости целесообразно оценивать абсолютный прирост ОФВ_{1} .

Если у больного БА соотношение $\text{ОФВ}_{1}/\text{ФЖЕЛ}$ после бронходилатации менее 0,7 и отсутствует значимый прирост ОФВ_{1} , это может говорить о формировании необратимой бронхиальной обструкции, клинически проявляющейся в виде синдрома перекреста Астма-ХОБЛ (Overlap-синдром).

Суточная пикфлоуметрия – метод измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметра. ПСВ измеряют утром, сразу после пробуждения, до приема препаратов; обычно при этом получают близкое к минимальному значению ПСВ. Вечером ПСВ измеряют перед сном, после приема лекарственных препаратов, как правило, получая более высокий показатель.

Суточную вариабельность ПСВ определяют как амплитуду ПСВ (разность между максимальным и минимальным значениями в течение дня), выраженную в процентах от средней за день ПСВ и усредненную за 1–2 нед.

Суточный разброс (вариабельность) ПСВ определяется по формуле:

$$\frac{\text{ПСВ}_{\text{веч.}} - \text{ПСВ}_{\text{утр.}}}{0,5 \times (\text{ПСВ}_{\text{веч.}} + \text{ПСВ}_{\text{утр.}})} \times 100\%$$

Повышенная вариабельность ПСВ, измеряемая 2 р/сут в течение > 2-х недель определяется, как средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ > 10% (у детей >13%).

Оценка бронхиальной гиперреактивности. У пациентов с жалобами на характерные симптомы БА, но с нормальными показателями функции легких в постановке диагноза может помочь исследование реакции бронхов на метахолин, гистамин, гипертонический раствор хлорида натрия, маннитол или физическую нагрузку. Бронхиальная гиперреактивность отражает «чувствительность» дыхательных путей к триггерам, т.е. факторам, способным вызывать появление симптомов БА. Результаты теста обычно приводятся в виде провокационной концентрации (или дозы) агента, вызывающего заданное снижение $ОФВ_1$ на 20%.

Таким образом, положительный результат бронхопровокационного теста - это снижение $ОФВ_1 > 20\%$ от исходного значения при использовании стандартных доз метахолина или гистамина, либо на $> 15\%$ при использовании гипертонического раствора натрия хлорида.

2.3. Эозинофилия крови и мокроты

- Клинический анализ крови – при БА часто выявляется эозинофилия, но она не считается обязательным симптомом астмы, так как в основе БА может быть и не эозинофильное воспаление, а например нейтрофильное. Выявление эозинофилии более 150-300 кл/мкл может свидетельствовать об эозинофильном воспалении дыхательных путей.
- Исследование мокроты – для оценки активности воспаления в дыхательных путях при БА можно исследовать спонтанно продуцируемую или индуцированную ингаляцией гипертонического раствора мокроту на клетки воспаления – эозинофилы или нейтрофилы. Повышение эозинофилов в мокроте $> 2-3\%$ рассматривается как критерий эозинофильного воспаления дыхательных путей. Также в мокроте могут обнаруживаться спирали Куршмана и кристаллы Шарко-Лейдена.

Эозинофилия крови и мокроты является важным признаком развития обострений и необратимой бронхиальной обструкции при БА, а также маркером Т2-эндотипа астмы, требующего применения ГИБП при тяжелом течении заболевания.

2.4. Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)

- Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) также является маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Измерения проводят портативными анализаторами. К сожалению, данными приборами оснащены далеко не все медицинские учреждения, поэтому исследование нельзя отнести к обязательным при БА.
 - низкие значения FeNO < 25 ppb у взрослых и < 20 ppb у детей – эозинофильное воспаление в дыхательных путях маловероятно и ИГКС будут менее эффективны.
 - высокие значения FeNO > 50 ppb у взрослых и > 35 ppb у детей – эозинофильное воспаление в дыхательных путях присутствует и вероятно ИГКС будут эффективны.
 - промежуточные значения FeNO 25 – 50 ppb должны расцениваться с осторожностью и с учетом клинической картины.

2.5. Специфическая аллергологическая диагностика, молекулярная (компонентная) диагностика аллергии

Аллергологическое обследование проводится врачом аллергологом-иммунологом и включает аллергологический анамнез, кожные пробы с аллергенами, лабораторную диагностику, в том числе молекулярную, провокационные тесты с аллергенами.

- Кожные пробы (prick-тесты, скарификационные тесты) с ингаляционными аллергенами являются недорогим, доступным и весьма информативным методом специфической аллергологической диагностики.
- Определение специфических IgE в сыворотке проводят при неубедительных результатах кожных проб или при невозможности их постановки.
- ImmunoCAP ISAC® - молекулярная (компонентная) диагностика аллергии, определяет одновременно по одному анализу крови специфические IgE к 112 компонентам более 50 аллергенов и позволяет выявить перекрестную аллергию, скрытую

сенсibilизацию, эффективно провести элиминационные мероприятия; помогает четко определить показания к аллерген-специфической иммунотерапии в диагностически сложных случаях.

- Фадиатоп (Phadiatop) – скрининг тест на определение специфических IgE к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам (пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым); актуален для диагностики атопического фенотипа БА, позволяет проводить правильный отбор пациентов на иммунобиологическую терапию.
- Провокационные тесты с аллергенами проводятся в диагностически неясных случаях врачом аллергологом-иммунологом в условиях отделения аллергологии и иммунологии при наличии реанимационного отделения.

2.6. Дополнительные методы исследования (для дифференциальной диагностики и диагностики осложнений)

- Рентгенография органов грудной клетки (ОГК)
- Компьютерная томография (КТ) ОГК
- Рентгенография или КТ околоносовых пазух
- ЭКГ
- ЭхоКГ
- определение газового состава крови
- исследование кала на яйца гельминтов

2.7. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы

Дифференциальная диагностика у пациентов с подозрением на БА включает патологические состояния как с бронхиальной обструкцией, так и без нее (Табл. 10).

Таблица 10. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать БА

При отсутствии бронхиальной обструкции	При наличии бронхиальной обструкции
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром хронического кашля • Гипервентиляционный синдром • Синдром дисфункции голосовых связок • ГЭРБ • Риниты • Заболевания сердца • Легочный фиброз 	<ul style="list-style-type: none"> • ХОБЛ • Бронхоэктазы • Инородное тело • Облитерирующий бронхиолит • Стеноз крупных дыхательных путей • Трахеобронхиальная дискинезия • Рак легких • Саркоидоз

При постановке диагноза БА во взрослом возрасте чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику с ХОБЛ и сердечной астмой (Табл. 11, 12).

Таблица 11. Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ

Признаки	Астма	ХОБЛ
Начало	Часто в детском и молодом возрасте	Обычно в зрелом или пожилом возрасте
Связь с курением	У курящих и некурящих	Почти всегда связана с курением
Прогрессирование	Симптомы варьируют с течением времени, нет прогрессирующего ухудшения функции легких	Симптоматика медленно прогрессирует, функция легких неуклонно снижается

Признаки	Астма	ХОБЛ
Основные клетки воспаления в мокроте	Эозинофилы	Нейтрофилы
Обратимость бронхиальной обструкции	Прирост ОФВ ₁ более 200 мл и 12% после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Неполная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ ₁ менее 12% или 200 мл после ингаляции 400 мкг сальбутамола)

Адаптировано из: Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. Под ред. А.Г.Чучалина, 2004; www.goldcopd.org

Таблица 12. Дифференциальная диагностика БА, ТЭЛА и сердечной астмы

Признак	БА	Сердечная астма	ТЭЛА
Анамнез	Бронхит, аллергические реакции, аллергический ринит, атопический дерматит	Заболевания сердца (ИБС, пороки), АГ, ХСН	Тромбофлебит, продолжительная иммобилизация, фибрилляция предсердий, оперативное вмешательство
Кожные покровы	Умеренный теплый цианоз	Бледность, холодный пот, холодный акроцианоз	Резкий цианоз верхней части туловища
Кисти и стопы	Теплые	Холодные	Холодные
Положение больного	Сидя или стоя с упором на руки	Сидя со спущенными ногами	Сидя или лежа

Признак	БА	Сердечная астма	ТЭЛА
Одышка	Экспираторная	Инспираторная, иногда смешанная	Инспираторная
Аускультация	Сухие рассеянные хрипы, выдох удлиненный	Влажные хрипы	Акцент II тона над легочной артерией
Мокрота	Вязкая, стекловидная, плохо отходит в конце приступа	Много, пенистая, при ухудшении состояния	Иногда с кровью
АД	Часто повышенное	Часто повышенное	Нормальное или сниженное
ЭКГ	Может быть P-pulmonale	Гипертрофия и перегрузка левых отделов, P-mitrale	Гипертрофия и перегрузка правых камер, P-pulmonale
Рентгенография органов грудной клетки	Может быть диффузное повышение пневматизации	Увеличение левых камер сердца, снижение пневматизации, линии Керли	Чаще обеднение рисунка, возможно наличие клиновидной тени
ЭХОКГ	При неконтролируемом течении возможна дилатация правого желудочка	Гипертрофия или дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса	Дилатация правого желудочка, повышение давления в правых отделах сердца и легочной артерии
Эффект от бронхолитиков	Есть	Нет	Нет

2.8. Диагностика тяжелой бронхиальной астмы

Тяжелая БА - это астма, которая не контролируется, несмотря на приверженность максимальной оптимизированной терапии шагов 4 или 5 по GINA и коррекции провоцирующих факторов, или астма, течение которой выходит из-под контроля при попытке уменьшения объема терапии. Распространенность тяжелой БА составляет 3-10% от общей популяции больных астмой.

Из всей популяции больных БА 24% пациентов получают терапию в объеме 4 или 5 ступени по GINA (Рисунок 1). При этом у значительной части этих пациентов БА не контролируется, то есть «трудно» лечится.

Трудная в лечении астма («трудная астма») - это астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на лечение на 4 или 5 ступенях (GINA), в том числе в связи с низким комплаенсом, действием факторов риска, которые могут быть устранены, неправильной техникой ингаляций и т.п.

Трудная в лечении астма составляет около 17% от общей популяции больных БА (Рис. 2).

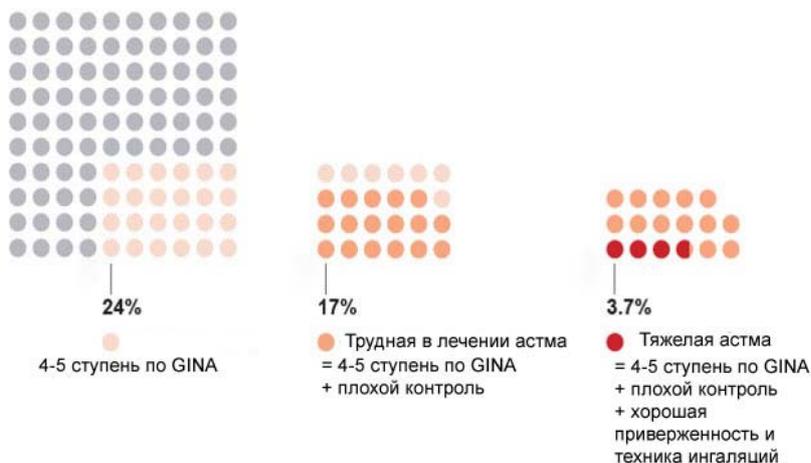


Рисунок 2. Распространенность трудной в лечении и тяжелой астмы

Когда у пациентов с астмой, не контролируемой на 4-5 ступени терапии, хороший комплаенс, правильная техника ингаляций, устранены вероятные факторы риска и нет сопутствующих заболеваний, способных усугублять тяжесть течения БА, тогда можно считать, что у таких пациентов действительно тяжелая астма. Таких больных примерно 3,7%.

Таким образом,

- тяжелая БА является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы;
- так называют астму, которая не контролируется, несмотря на приверженность к рекомендациям по приему максимальной оптимизированной терапии и проведенной коррекции сопутствующих факторов, или течение которой ухудшается при попытке уменьшения высокой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС); эти пациенты могут получать также терапию оральными глюкокортикостероидами (ОГКС) ≥ 6 месяцев в году для достижения и сохранения контроля;
- астма не может быть классифицирована как тяжелая, если ее течение улучшается при коррекции техники ингаляции и приверженности терапии.

Для подтверждения диагноза тяжелой БА необходимо исключить трудную для лечения астму (Табл. 13).

Таблица 13. Дифференциальный диагноз трудной в лечении и тяжелой БА

Астма, трудная для лечения	Тяжелая астма
<p>Неконтролируемая, несмотря на высокий объем терапии вследствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • низкого комплаенса, неправильной ингаляционной техники • психосоциальных факторов • постоянной экспозиции с аллергенами, триггерами • нелеченных сопутствующих заболеваний 	<p>Неконтролируемая, несмотря на высокий объем терапии и</p> <ul style="list-style-type: none"> • хороший комплаенс, правильную ингаляционную технику • исключение других заболеваний, маскирующихся под БА • элиминацию провоцирующих факторов • контроль над коморбидными состояниями

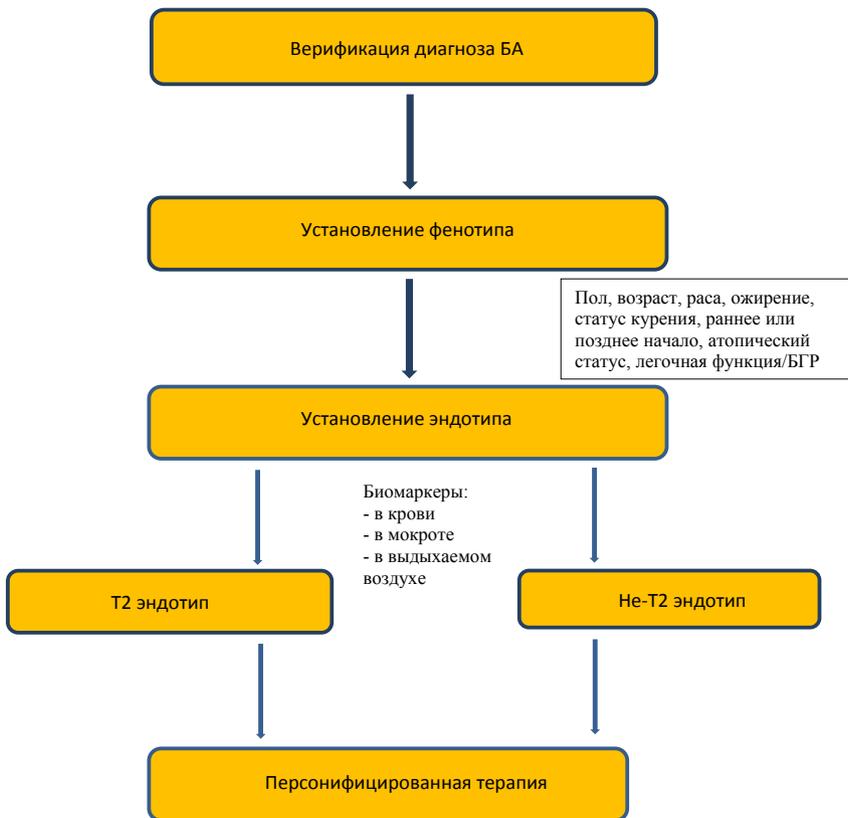


Рисунок 3. Алгоритм диагностики БА, основанный на принципах персонализированной медицины

После подтверждения диагноза тяжелой БА необходимо фенотипирование с целью подбора биологической терапии (Рис. 3).

2.9. Диагностика обострений бронхиальной астмы

Обострения БА (приступы БА, или острая БА) представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов.

Механизмы обострений БА. Преходящее увеличение выраженности симптомов БА может развиваться в результате воздействия на пациента факторов риска, триггеров, к которым относятся физическая нагрузка, воздушные поллютанты и даже определенная погода (например, гроза). Более длительное ухудшение обычно отмечается вследствие вирусных инфекций верхних дыхательных путей (в особенности вызванных риновирусом или респираторно-синцитиальным вирусом) или контактом с аллергеном. Результатом этого является повышение активности воспаления (острого или хронического) в нижних дыхательных путях, которое может сохраняться в течение нескольких недель и месяцев.

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 чаще возникают:

- при трудно контролируемой БА,
- при наличии в анамнезе одного и более тяжелых обострений за последние 12 месяцев,
- если не назначены ИГКС,
- при чрезмерном использовании короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА);
- при низком ОФВ₁, особенно <60 % от должного.

Скорость развития обострения БА может значительно варьировать у разных пациентов – от нескольких минут или часов до 10-14 дней, а время разрешения обострения – от 5 до 14 дней. Медленно развивающееся обострение может быть результатом длительно проводящегося неэффективного лечения. Быстро развивающиеся обострения обычно являются следствием воздействия провокаторов (триггеров).

Причины обострений БА

Триггеры индуцируют воспаление дыхательных путей или провоцируют острый бронхоспазм. Триггеры могут существенно различаться у разных больных. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта, в основном вирусы, чаще всего – RSV и риновирусы.

Кроме этого, в роли триггеров могут выступать:

- аллергены,
- аэрополлютанты,
- физическая нагрузка,
- метеорологические факторы,
- прием бета-блокаторов,
- у пациентов с «аспириновой БА» - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),
- эмоциональные реакции

Другие факторы:

- обострение риносинусита,
- гастроэзофагеальный рефлюкс,
- беременность,
- недостаточная базисная терапия.

Профиль пациентов с высоким риском смерти, связанной с БА

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА;
- наличие в анамнезе эпизодов искусственной вентиляции легких по поводу обострения астмы;
- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- психологические проблемы (отрицание заболевания);

- социально-экономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов);
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема глюкокортикостероидов;
- низкий комплаенс;
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

Клиническая оценка пациента при обострении БА

При осмотре пациента с обострением БА рекомендуется исследовать историю заболевания, определять степень его тяжести и потенциальные провоцирующие факторы, оценивать наличие осложнений и ответ на терапию.

Клиническая оценка больного с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро, при этом необходимо сохранять достаточную тщательность обследования пациента.

При лечении обострения у всех пациентов с БА рекомендуется регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, пиковую скорость выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии и показатели пульсоксиметрии (SpO_2). Пациентам со снижением сатурации крови кислородом ($SpO_2 \leq 92\%$) и/или другими признаками угрожающей жизни БА, рекомендуется проводить исследование газов артериальной крови (Табл. 14).

Рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции рекомендуется проводить пациентам с обострением БА для исключения медиастинальной эмфиземы или пневмоторакса, при подозрении на пневмонию, клинических признаках угрожающего жизни обострения, необходимости механической вентиляции легких.

Таблица 14. Классификация степени тяжести обострения

Степень тяжести	Критерии
<p>Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Усиление симптомов ➤ ПСВ ~ 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
<p>Тяжелое обострение БА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ПСВ ~ 33-50% от лучших значений ➤ Частота дыхания ≥ 25 мин⁻¹ ➤ Пульс ≥ 110 мин⁻¹ ➤ Невозможность произнести фразу на одном выдохе
<p>Жизнеугрожающая астма</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ПСВ < 33% от лучших значений ➤ SpO₂ < 92% ➤ PaO₂ < 60 мм рт.ст. ➤ Нормокапния (PaCO₂ 35-45 мм рт.ст.) ➤ "Немое" легкое ➤ Цианоз ➤ Слабые дыхательные усилия ➤ Брадикардия ➤ Гипотензия ➤ Утомление ➤ Оглушение ➤ Кома
<p>Астма, близкая к фатальной</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Гиперкапния (PaCO₂ > 45 мм рт.ст.) и/или ➤ Потребность в проведении механической вентиляции легких

Астматический статус

«Под астматическим статусом понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной» (GINA, PPO, 2019). Код МКБ-10: J46.

В нашей стране врачи широко пользуются термином «Астматический статус»; в связи с этим, сопоставив клинику «тяжелого обострения БА», «жизнеугрожающей астмы» и «астмы, близкой к фатальной» со стадиями астматического статуса, можно условно сказать, что:

1 ст. астматического статуса — это, по современной классификации PPO, тяжелое обострение астмы «невозможность произнести фразу на одном выдохе»

2 ст. «немое легкое» — жизнеугрожающая астма

3 ст. астматического статуса — это астма близкая к фатальной, то есть гиперкапния с потребностью в механической вентиляции.

Важным признаком астматического статуса является резистентность к проводимой терапии.

2.10. Классификация бронхиальной астмы

Определение степени тяжести бронхиальной астмы

В GINA 2006 г. указывалось, что классификацию БА, основанную на выраженности симптомов, тяжести бронхиальной обструкции и вариабельности показателей функции легких (Табл. 15) лучше использовать при первичной диагностике и выборе начальной терапии.

Таблица 15. Классификация БА по степени тяжести

Интермиттирующая
Симптомы реже 1 раза в неделю Обострения кратковременные Ночные симптомы не чаще 2-х раз в месяц • ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений • Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ $< 20\%$

Легкая персистирующая
Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут нарушать активность и сон Ночные симптомы чаще 2-х раз в месяц • ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений • Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ 20-30%
Персистирующая средней тяжести
Симптомы ежедневно Обострения могут нарушать активность и сон Ночные симптомы >1 раза в неделю Ежедневный прием ингаляционных $\beta 2$ -агонистов короткого действия • ОФВ ₁ или ПСВ 60–80% от должных значений • Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ >30%
Тяжелая персистирующая
Симптомы ежедневно Частые обострения Частые ночные симптомы БА Ограничение физической активности • ОФВ ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должных значений • Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ >30%

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха

Но степень тяжести БА зависит не только от тяжести течения основного заболевания, но и от ответа на терапию. Кроме того, степень тяжести БА у конкретного пациента может меняться с течением времени (через несколько месяцев или лет).

С 2014 г. предложено тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивать ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема лечения – ступени терапии (Табл. 16). Оценку нужно проводить после 3 - 6 месяцев лечения, направленного на контроль заболевания, и, по возможности, после попытки снизить интенсивность терапии для определения ее минимального уровня, эффективного у данного пациента.

Таблица 16. Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)	Получаемое лечение
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2	Низкие дозы ИГКС + КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛП
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3	Низкие дозы ИГКС/ДДБА
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5)	Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид, таргетная терапия и/или СГКС

АЛП – антилейкотриеновые препараты

КДБА – короткодействующие бета2-агонисты

ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты

СГКС – системные глюкокортикостероиды

Оценка уровня контроля над бронхиальной астмой

Понятие уровней контроля введено экспертами GINA в 2006 г. в связи с тем, что БА является крайне вариабельным заболеванием, требующим динамической оценки состояния пациента и изменения объема терапии в соответствии с уровнем контроля над заболеванием (Табл. 17). С 2014 г. к определению уровней контроля добавлена оценка факторов риска неблагоприятных исходов при БА, так как даже при хорошо контролируемых симптомах астмы пациент с факторами риска обострений БА, развития фиксированной обструкции и факторами риска нежелательных явлений лекарств является угрожаемым по развитию тяжелого и даже фатального обострения астмы (Табл. 18).

Таблица 17. Определение уровня контроля симптомов БА

А. Контроль симптомов БА	Уровень контроля симптомов БА		
За последние 4 недели у пациента наблюдались:	Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
<p>Дневные симптомы чаще, чем дважды в неделю</p> <p>Любое ночное пробуждение, вызванное БА</p> <p>Потребность в препаратах "скорой помощи" возникает чаще, чем дважды в неделю</p> <p>Любое ограничение активности, обусловленное БА</p>	Ни одного из перечисленного	1 - 2 из перечисленного	3 - 4 из перечисленного

Таблица 18. Факторы риска неблагоприятных исходов при БА

Б. Факторы риска неблагоприятных исходов при БА
<p>Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями.</p> <p>Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ₁ учитывается, как фактор риска обострений).</p> <p>Измерять функцию легких в начале терапии, через 3-6 месяцев лечения препаратами длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ₁ пациента, и периодически для оценки риска.</p>

<p>Независимые модифицируемые факторы риска обострений БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемые симптомы • Чрезмерное использование КДБА (>1ингалятора 200 доз/месяц) • Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции • Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, беременность • Контакт с триггерами: курение, аллергены, загрязнение атмосферы • Существенные психологические/социально-экономические проблемы • Низкий ОФВ₁, особенно <60% должного, высокая обратимость обструкции • Эозинофилия крови, повышенный FeNO <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 	<p>Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений*, **даже если симптомы хорошо контролируются</p>
<p>Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преждевременные роды, низкий вес при рождении, чрезмерный набор веса у ребенка • Отсутствие или недостаточная терапия ИГКС • Воздействия табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами • Низкий исходный ОФВ₁, эозинофилия мокроты или крови 	
<p>Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Системные: частое применение СГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также применение P450-ингибиторов • Местные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, неправильная техника ингаляции 	

Для более точной объективной оценки уровня контроля над БА разработаны валидизированные вопросники, которые предлагают баллы и разделительные точки для выявления различий между уровнями контроля симптомов. Наиболее используемые в рутинной практике и клинических исследованиях вопросники:

- Тест по контролю астмы (Asthma Control Test - АСТ). Результаты варьируют в диапазоне от 5 до 25 баллов (чем выше результат, тем больше контроль).

20-25 баллов - хорошо контролируемая БА

16-19 баллов – частично контролируемая БА

5-15 баллов – неконтролируемая БА.

Данный вопросник может использоваться пациентами для самоконтроля.

Полный текст вопросника приведен в приложении 1, 2.

- Вопросник по контролю астмы (Asthma Control Questionnaire - АСQ). Вопросник АСQ-5 содержит 5 вопросов о наиболее часто встречающихся симптомах астмы. Каждому из пунктов вопросника присваивается значение: от 0 – хороший контроль, до 6 – плохой контроль, баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов. Общий индекс (от 0 до 6) является средним значением ответа. Интерпретация теста по среднему баллу:

< 0,75 – контролируемая БА

0,75-1,5 – частично контролируемая БА

>1,5 – неконтролируемая БА

Вопросник АСQ-5 позволяет не только определить уровень контроля над заболеванием в текущий момент времени, но и является прогностическим фактором обострений в будущем. В исследовании E.O.Meltzer et al. было выявлено, что число баллов по шкале АСQ статистически достоверно связано с риском обострений БА. С каждым увеличением АСQ на 1 балл риск возникновения обострений возрастал в 1,5 раза или на 50 % (отношение рисков – 1,50; 95%-й доверительный интервал – 1,03-2,2; $p=0,035$). Увеличение балла по АСQ на 0,5 (минимальное значимое различие) было связано с повышением риска развития обострения БА на 23 %.

Полный текст вопросника приведен в приложении 3.

2.11. Фенотипы бронхиальной астмы

Фенотип – совокупность видимых характеристик организма, обусловленных взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Говоря о фенотипах астмы, как совокупности клинических и патофизиологических признаков, необходимо отметить, что еще в середине прошлого века профессор Rackemann выделял по меньшей мере две клинические формы (фенотипы) БА – экзогенную и эндогенную. В шестидесятых годах отечественные ученые А. Д. Адо и П. К. Булатов классифицировали БА на атопическую, инфекционно-аллергическую и аспириновую. Позже профессор Федосеев Г.Б. предложил 10 клинко-патогенетических вариантов БА: атопический, аспириновый, дисгормональный, холинергический и т.д. и рекомендовал дифференцированный подход к ведению больных астмой в зависимости от клинко-патогенетического варианта (фенотипа) БА.

В настоящее время большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на ингаляционную базисную терапию, достигая частичного или полного контроля заболевания. Однако часть больных остается рефрактерной к традиционной терапии. Наблюдение за этой когортой пациентов вновь привело экспертов по БА к выводу о неоднородности заболевания и необходимости фенотипирования больных астмой с целью подбора эффективной патогенетической терапии.

Профессор S. Wenzel – одна из ведущих специалистов по гетерогенности астмы, охарактеризовала эволюцию представлений о фенотипах и эндотипах астмы. В основе этих представлений лежит фенотип астмы, как совокупность клинических и физиологических признаков; если дальше углубляться до молекулярного уровня, то можно выделить конкретный патобиологический маркер, являющийся субстратом или основанием для патогенетической терапии. Классический вариант, иллюстрирующий эту ситуацию, – атопическая БА с маркером на молекулярном уровне (специфические IgE), когда можно назначить омализумаб, блокирующий IgE, и добиться прерывания каскада аллергического воспаления; или эозинофильная астма, при которой интерлейкин-5 (IL-5) активирует эозинофилы, и назначение

моноклональных антител, блокирующих IL-5, прерывает активацию эозинофилов, ответственных за воспаление в дыхательных путях.

Если фенотипы воспринимают часто, как внешнее проявление той или иной патологии, то эндотип – это подтип заболевания, характеризующийся уникальным или отличительным патофизиологическим (патогенетическим) механизмом, определяющим в значительной степени ответ на лечение.

Изучение патогенеза тяжелой БА сфокусировано в настоящее время на характеристике воспаления, ассоциированного с астмой. Гистологические исследования биопсийного материала из лёгких больных тяжелой БА продемонстрировали существование двух основных вариантов воспаления: T2-воспаление и не-T2-воспаление.

T2-воспаление ассоциировано с повышенным содержанием эозинофилов и утолщением базальной мембраны. Такой вариант развития БА обусловлен воспалительной реакцией, сопровождающейся эозинофилией мокроты, называется 2 типом воспаления, реализуемым с участием Т-хелперов 2 типа (Th-2) (аллергическая БА) и лимфоидных клеток 2 типа (ILC-2) системы врожденного иммунитета (неаллергическая БА). Для этого типа воспаления характерно повышение уровня IL-4, 5, 13 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), способствующих созреванию, активации, миграции и выживанию эозинофилов. Для T2-воспаления характерно увеличение числа эозинофилов крови более 150 кл/мкл, в мокроте - более 2% и FeNO > 20 ppb (GINA 2019).

Распространенность аллергической БА за 20 лет увеличилась с 5 до 7,3% (Рис. 4).

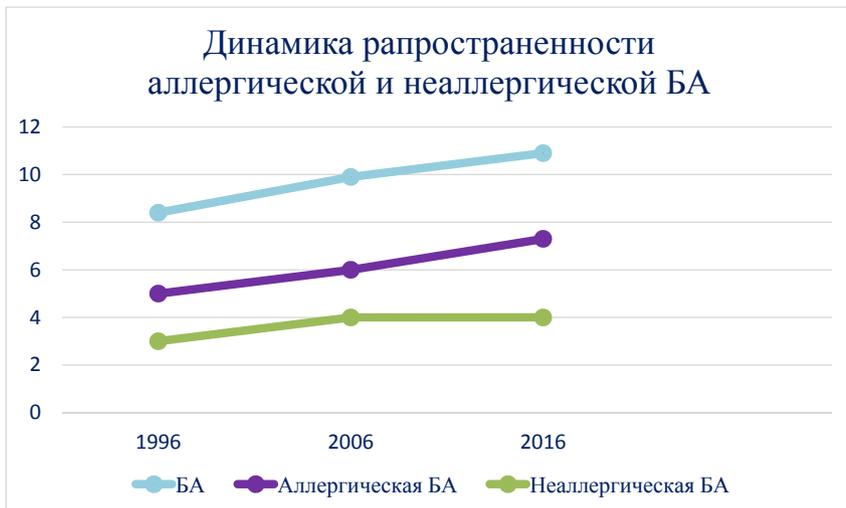


Рисунок 4. Динамика распространности аллергической и неаллергической БА

Необходимо отметить, что аллергический фенотип является наиболее значимым среди фенотипов тяжелой БА, занимая по данным разных клинических исследований от 50% до 90% (Рис. 5).

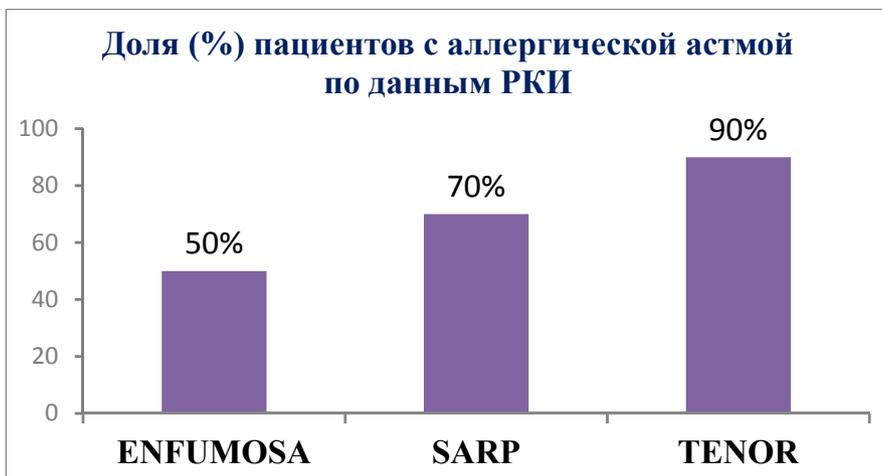


Рисунок 5. Распространенность аллергического фенотипа БА

В Свердловской области при проведении популяционных исследований по распространенности БА в 2000 – 2007 гг. также определялся фенотип заболевания (Табл. 19). Оказалось, что от 70,8% (Екатеринбург) до 81% (Новоуральск) больных БА имели преобладающий атопический (аллергический) фенотип астмы.

Таблица 19. Структура бронхиальной астмы по фенотипу (по данным популяционных исследований распространенности БА в Свердловской области, Бельтюков Е.К., Петухова А.Ю., Каракина М.Л., Наумова В.В., 2000-2007 гг.)

Популяция / Фенотип БА	Атопическая	Аспириновая
г. Екатеринбург	70,8%	8,3%
Екатеринбургский военный гарнизон	78,6%	7,1%
г. Лесной	75%	5%
г. Новоуральск	81%	2,7%
Ачитский район	76%	3%

С целью выяснения ситуации с распространенностью фенотипов БА, в условиях реальной клинической практики, в 2018 г. в одном из районов г. Екатеринбурга (общая численность населения района - 147 965 человек) врачом аллергологом-иммунологом проводился анализ 216 амбулаторных карт больных БА старше 18 лет. Среди всех пациентов выявлено преобладание тяжелого течения БА в 58,3% случаев (n=126), по фенотипу заболевания преобладала атопическая БА - 57,9% (n=125). В группе пациентов с тяжелой БА также чаще выявлялась атопическая БА – в 48,4% случаев (n=61). Каждый второй пациент с тяжелой астмой имел атопический фенотип, что составило 5% от числа всех анализированных больных БА (n=216). Доля больных тяжелой БА с эозинофильным фенотипом (эозинофилы крови более 300 кл/мкл) составила 2,3%.

Не-T2-воспаление при БА характеризуется низким содержанием эозинофилов и реализуется через Th-1 и Th-17 клетки; ассоциировано с

нейтрофильным воспалением, в инициации которого, играют превалирующую роль цитокины IL-6 и IL-17 (Рис. 6). К не-T2-воспалению также относится малоизученный в молекулярном плане малогранулоцитарный вариант астмы.

Таким образом, с учетом преобладания различных клеток, вызывающих воспаление в дыхательных путях, выделяют следующие эндотипы БА на основе воспаления:

- эозинофильная БА – более 3% эозинофилов в индуцированной мокроте или более 300 кл/мкл в крови (Buhl R, Humbert M, Bjermer L et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. Eur Respir J, 2017. 49: 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017. Ненашева Н. А. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии //Медицинский совет. – 2018. – №. 15. - С.44-52).
- нейтрофильная БА – более 60% нейтрофилов в мокроте
- смешанная БА – эозинофилы > 3% и нейтрофилы > 60%
- малогранулоцитарная БА характеризуется отсутствием значимого количества воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы и лимфоциты, в дыхательных путях у больных БА.

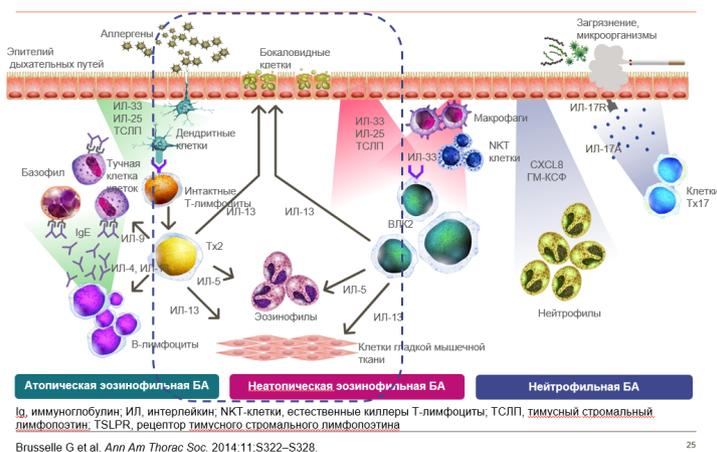


Рисунок 6. Патофизиологические особенности различных фенотипов БА

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 иного или полностью трансформироваться в другой фенотип.

Например, аллергическая БА, характеризующаяся ранним дебютом, может сочетаться с поздно присоединившейся гиперчувствительностью к аспирину, и может быть профессиональной.

В настоящее время для выявления гетерогенности тяжелой астмы все чаще применяют многомерные статистические методы (например, кластерный анализ), с помощью которых становится возможным комплексный анализ клинико-патофизиологических параметров и выделение фенотипов астмы (Рис. 7).

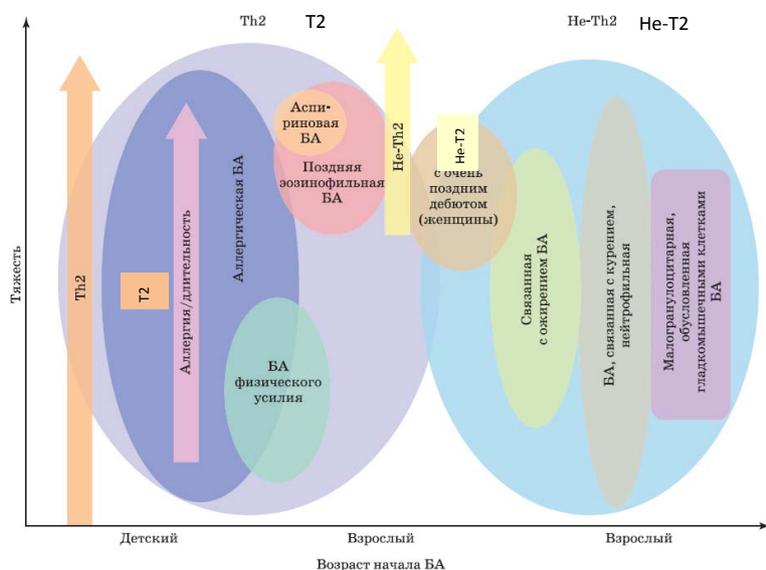


Рисунок 7. Выделение фенотипов БА методом кластерного анализа

Таким образом, в 2014 г. эксперты GINA предложили выделять следующие фенотипы астмы:

Аллергическая БА: 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 терапию ИГКС.

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

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

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: некоторые пациенты с длительным анамнезом БА развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

БА 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 выделения субпопуляций/кластеров/фенотипов БА, может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа - таргетную терапию и методы специфической профилактики.

Таким образом, при формулировании диагноза БА должны быть учтены: этиология (если удалось установить), патогенетический вариант/фенотип, степень тяжести, уровень контроля, ступень терапии, код МКБ-10, сопутствующие заболевания, которые оказывают влияние на течение астмы; при наличии обострения – степень его тяжести.

Например:

Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), тяжелое неконтролируемое течение, 4 ступень терапии (J45.1). Обострение средней тяжести. Хронический полипозный риносинусит. Гиперчувствительность к аспирину.

Бронхиальная астма, аллергическая, контролируемое течение, средней степени тяжести, 3 ступень терапии (J45.0). Аллергический ринит, легкое персистирующее течение. Сенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам.

Кодирование БА по МКБ-10

J45.0 – Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1 – Неаллергическая бронхиальная астма

J45.8 – Смешанная (аллергическая и неаллергическая) бронхиальная астма

Фенотипирование пациентов с тяжелой астмой может стать перспективным подходом при ведении данной группы пациентов, поскольку позволит индивидуализировать терапию.

В рутинной практике при сборе анамнеза заболевания, уточняя время дебюта, возможные триггеры, сопутствующие состояния, ответ на лекарственную терапию (ИГКС, СГКС, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), АЛП) можно предположить тип воспалительного процесса у данного пациента, то есть эндотип (Т2 и не-Т2-воспаление) и

фенотип заболевания (Табл. 20). Далее, по возможности, провести дообследование:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой
- исследование индуцированной мокроты
- выявление специфических ингаляционных IgE скрининг-методом Phadiatop
- общий IgE
- FeNO выдыхаемого воздуха
- спирометрия с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола) для выявления фиксированной бронхиальной обструкции
- осмотр оториноларинголога, эндоскопия (выявление назальных полипов)
- консультация аллерголога-иммунолога для исключения/подтверждения атопического фенотипа астмы (кожные тесты, специфические IgE методом Immunoscan) и решения вопроса об АСИТ или иммунобиологической терапии.

Таблица 20. Характеристика фенотипов БА и типов воспаления

Признаки	Фенотип тяжелой БА		
	Аллергическая	Неаллергическая	
Тип воспаления	T2-воспаление Th₂	T2-воспаление ILC₂	неT2-воспаление
Дебют БА	Раннее начало	Позднее начало	Позднее начало
Тяжесть БА	Тяжелая с детства или ухудшение во взрослом возрасте	Тяжелая с дебюта	Тяжелая с дебюта
Семейный анамнез	+	-	-

Признаки	Фенотип тяжелой БА		
	Аллергическая	Неаллергическая	
Другие проявления атопии	+	-	-
Ринит	+	+/-	-
Полипозный риносинусит	+/-	+/-	-
Непереносимость аспирина, НПВП	-	+/-	-
Курение	-	-	+
Эффективность элиминации	+	-	-
Эффективность терапии ГКС	+	+	-
Эффективность АЛП	+	+/-	-
Эффективность АСИТ	+	-	-
Кожные тесты с аллергенами	+	-	-
Общий IgE	Повышен или норма	Норма. Может быть повышен	Норма
Специфические IgE	Повышены	Норма	Норма
Эозинофилы крови, мокроты	Повышены	Повышены	Норма
FeNO	Повышен	Повышен	Норма
Фиксированная обструкция	+/-	+	+

Глава 3. Лечение и профилактика бронхиальной астмы

Бронхиальная астма оказывает выраженное влияние на пациентов, их семьи и общество. Хотя БА неизлечима, адекватное лечение и сотрудничество врача с пациентом и членами его семьи позволяет достигнуть контроля над заболеванием у большинства больных астмой.

Цели терапии: достижение и поддержание хорошего контроля над симптомами БА в течение длительного времени.

Задачами лечения БА являются:

- поддержание нормального уровня активности, включая физические нагрузки;
- поддержание функции легких на нормальном или максимально приближенном к нормальному уровню;
- предупреждение обострений БА;
- предотвращение нежелательных эффектов противоастматических препаратов;
- предупреждение смертей от БА.

Рекомендации по ведению больных с БА сгруппированы в виде следующих взаимосвязанных компонентов.

3.1. Развитие сотрудничества между пациентом и врачом

Для успешного лечения БА необходимо развитие сотрудничества между больным БА и медицинским работником, а также с родителями или лицами, осуществляющими уход за ребенком (в случае БА у детей).

Целью такого сотрудничества является управляемое самоведение, т.е. создание больному БА условий для контроля собственного состояния под руководством лечащего врача. Такое сотрудничество формируется и укрепляется по мере того, как пациент и его лечащий врач обсуждают и

согласовывают цели лечения, разрабатывают и записывают индивидуальный план самоведения (включающий самостоятельную оценку состояния пациентом) и периодически оценивают результаты лечения и уровень контроля над БА.

Обучение больных должно быть неотъемлемой частью любых контактов между медицинскими работниками и пациентами, причем это справедливо для пациентов любого возраста.

Индивидуальные планы действий при БА помогают пациентам корректировать свою терапию в ответ на изменение уровня контроля над БА, выявленное по изменению выраженности симптомов и/или ПСВ; такая коррекция производится в соответствии с ранее разработанными и утвержденными врачом письменными инструкциями.

3.2. Профилактика бронхиальной астмы - выявление факторов риска и уменьшение их воздействия

Медикаментозное лечение больных с подтвержденной БА является высокоэффективным методом контроля симптомов и улучшения качества жизни. Однако необходимо при любой возможности принимать профилактические меры для предотвращения развития БА, симптомов БА или обострений БА путем уменьшения или устранения воздействия факторов риска.

В настоящее время существует лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для *профилактики* БА, так как в развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца невыясненные механизмы.

Клещи домашней пыли

- Использование противоаллергенных чехлов, непроницаемых для пылевых клещей, на подушки, одеяла и матрасы
- Стирка постельных принадлежностей при высокой температуре (55–60°C)
- Замена ковровых покрытий настилкой полов
- Применение акарицидов и/или дубильной кислоты
- Уменьшение количества предметов, способных собирать пыль

- Использование пылесосов с интегральным HEPA-фильтром и двойным пылесборником
- Устранение мягких игрушек или их замораживание/стирка при высокой температуре

Домашние животные

- Удаление кошки/собаки из дома с последующей неоднократной генеральной уборкой помещения
- Использование очистителей воздуха с HEPA-фильтром
- Замена ковровых покрытий настилкой полов
- Использование пылесосов с интегральным HEPA-фильтром и двойным пылесборником

Обострения БА могут провоцироваться многими факторами риска (триггерами): аллергены, вирусные инфекции, поллютанты и лекарственные препараты. В связи с этим ежегодная противогриппозная вакцинация является важным методом профилактики тяжелых вирус-индуцированных обострений БА.

Уменьшение воздействия на пациента некоторых категорий факторов риска позволяет улучшить контроль над БА и снизить потребность в лекарствах.

Раннее выявление профессиональных сенсibilизаторов и предупреждение любого последующего их воздействия на сенсibilизированных пациентов являются неотъемлемыми компонентами лечения и профилактики профессиональной БА.

Ранняя диагностика и своевременное лечение аллергического ринита, являющегося важнейшим фактором риска возникновения астмы, в том числе методом аллерген-специфической иммунотерапии, является эффективным методом профилактики атопической БА.

3.3. Оценка состояния, лечение и мониторинг БА

Целью лечения БА является достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием. С помощью медикаментозного лечения, разработанного врачом в сотрудничестве с пациентом и членами его семьи, эта цель может быть достигнута у большинства пациентов.

В процессе лечения необходима непрерывная циклическая оценка и коррекция терапии в соответствии с уровнем контроля над БА у конкретного пациента. Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля. Если контроль над БА поддерживается в течение 3 мес. и более, возможно уменьшение объема поддерживающей терапии.

У больных с персистирующей БА, ранее не получавших поддерживающей терапии, следует начинать лечение со ступени 2, а в случае наличия чрезвычайно выраженных симптомов БА (при неконтролируемой БА) – со ступени 3. Для лечения на ступенях 2–5 имеется достаточное количество лекарственных средств, контролирующих течение БА.

Постоянное мониторинговое наблюдение необходимо для поддержания контроля над заболеванием, выявления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов с целью минимизации затрат и максимизации безопасности.

3.4. Фармакотерапия бронхиальной астмы

Лекарственные препараты для лечения БА делят на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). *Препараты для поддерживающей терапии* принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. *Препараты для облегчения симптомов* принимают по потребности; эти лекарственные средства действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы.

Препараты для лечения БА можно вводить разными путями – ингаляционным, пероральным или инъекционным. Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов.

3.4.1. Препараты, контролирующие течение заболевания

Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии (Табл. 21).

Таблица 21. Ингаляционные глюкокортикостероиды и их эквивалентные дозы

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы (мкг)**
Беклометазона дипропионат	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонид***	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазона фураат***	200–400	>400–800	>800–1200

* Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

** Пациенты, которым постоянно назначаются высокие дозы препаратов (за исключением коротких периодов), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии альтернативными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.

*** Возможно применение один раз в сутки у пациентов с легкой БА.

Главным критерием адекватности дозы является суждение врача об ответе пациента на терапию. Врач должен оценивать ответ на терапию в динамике по уровню контроля клинических проявлений и при необходимости корректировать дозу препарата. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, после достижения контроля над БА следует осторожно снизить дозу препарата до *минимальной*, способной поддерживать контроль.

Деление на низкие, средние и высокие дозы дано (там, где это возможно), исходя из рекомендаций производителей. Четкие данные о зависимости эффекта от дозы препарата приводятся или доступны редко. Поэтому в основе подхода к терапии лежит определение минимальной эффективной поддерживающей дозы для каждого пациента, так как более высокие дозы могут не обеспечивать увеличения эффективности терапии, но сопровождаться более высоким риском развития побочных эффектов.

Важным аспектом эффективности ингаляционной терапии являются средства доставки препаратов в дыхательные пути: дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), небулайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), спейсеры (рисунок 10), а также степень обученности пациентов технике ингаляций.

Поскольку фреоновые ингаляторы сняты с производства, врач должен внимательно изучить инструкции, вложенные в упаковки с бесфреоновыми ингаляторами, чтобы назначить препараты в эквивалентной дозе.

Антилейкотриеновые препараты включают антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов 1-го субтипа (*монтелукаст*), а также ингибитор 5-липоксигеназы. Данные клинических исследований показали, что антилейкотриеновые препараты обладают слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов, включая кашель, улучшают функцию легких, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА.

Они могут использоваться как препараты второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА. Кроме того, некоторые больные с аспириновой БА хорошо отвечают на терапию антилейкотриеновыми средствами. Однако при использовании в качестве монотерапии антилейкотриеновые препараты, как правило, обеспечивают менее выраженный эффект, чем низкие дозы ИГКС. Если пациенты уже получают ИГКС, их замена антилейкотриеновыми препаратами может сопровождаться повышенным риском утраты контроля над БА.

Использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП) в дополнение к ИГКС позволяет уменьшить дозу ИГКС, необходимых при БА средней тяжести или тяжелой БА, и может улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз ИГКС.

Добавление антилейкотриеновых препаратов к ИГКС менее эффективно, чем добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, к которым относятся *формотерол, сальметерол, вилантерол* не должны использоваться в качестве монотерапии БА, так как нет данных о том, что эти препараты угнетают воспаление при БА. Они наиболее эффективны, если применяются в комбинации с ИГКС. Назначение такой комбинированной терапии является предпочтительным подходом к лечению больных, у которых применение средних доз ИГКС не позволяет достигнуть контроля над БА. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия к регулярной терапии ингаляционными ГКС уменьшает выраженность симптомов днем и ночью, улучшает функцию легких, снижает потребность в быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистах и количество обострений и позволяет достигнуть контроля над БА у большего числа больных, быстрее и при меньшей дозе ГКС по сравнению с монотерапией ИГКС.

Более высокая эффективность комбинированной терапии обусловила создание ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия: комбинации флутиказона пропионата с сальметеролом (ингалируется 2 раза в сутки), флутиказона фууроата с вилантеролом (ингалируется 1 раз в сутки) и будесонида с формотеролом (ингалируется 2 раза в сутки и по потребности).

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) также могут использоваться для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, и способны обеспечивать более длительную защиту от бронхоспазма, чем β_2 -агонисты быстрого действия. Сальметерол и формотерол обладают одинаковой продолжительностью бронходилатационного и протективного эффекта (защита от воздействия факторов, вызывающих бронхоспазм), но имеют некоторые фармакологические различия. Для формотерола характерно более быстрое развитие эффекта по сравнению с сальметеролом, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования симптомов в сочетании с будесонидом или беклометазоном, в виде фиксированной комбинации.

Антихолинергические препараты длительного действия. Тиотропия бромид респимат является длительно действующим антихолинергическим препаратом (ингалируется 1 раз в сутки) и включен в ступенчатую терапию БА (4 и 5 степени).

Теофиллин, являясь бронхолитиком, при назначении в низких дозах демонстрирует небольшой противовоспалительный эффект. Он выпускается в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением (ретард), которые можно принимать один или два раза в сутки. Добавление теофиллина может улучшать результаты лечения у пациентов, у которых монотерапия ИГКС не позволяет достигнуть контроля над БА. При этом у таких пациентов отмена теофиллина замедленного высвобождения сопровождалась ухудшением течения БА. При добавлении к ИГКС теофиллин менее эффективен, чем ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия.

Кромоны. Кромогликат натрия и недокромил натрия играют ограниченную роль в длительной терапии БА у взрослых. Сообщалось о благоприятном действии этих препаратов у больных с легкой персистирующей БА и бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Кромоны обладают слабым противовоспалительным эффектом, они менее эффективны, чем низкие дозы ИГКС.

Системные глюкокортикостероиды. При тяжелой неконтролируемой БА может потребоваться длительная терапия пероральными ГКС, то есть применение в течение более длительного периода, чем при обычном двухнедельном курсе интенсивной терапии СГКС при тяжелом обострении; однако длительное использование СГКС ограничивается риском развития серьезных нежелательных эффектов. У больных БА терапевтический индекс длительной терапии ИГКС (отношение величины эффекта к величине побочных эффектов) всегда превосходит терапевтический индекс длительной терапии СГКС. В случае необходимости назначения пероральных ГКС на длительный срок следует принять меры по уменьшению их системных побочных эффектов. При продолжительной терапии предпочтительно назначение пероральных препаратов, так как по сравнению с парентеральными (внутримышечными или внутривенными) они обладают менее выраженным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким временем полужизни, меньшим воздействием на поперечно-полосатые мышцы, а также большей гибкостью дозирования, что позволяет титровать дозу до минимальной, необходимой для поддержания контроля над БА.

Генно-инженерные биофармацевтические препараты (ГИБП) назначаются на 5-й ступени терапии при тяжелой неконтролируемой БА после исключения всех возможных причин недостижения контроля и уточнения фенотипа заболевания. В настоящее время в России доступны к применению следующие препараты:

- Омализумаб – моноклональные антитела к IgE. Препарат показан при тяжелой аллергической (атопической) БА у пациентов с 6 лет. Расчет дозы препарата проводится по таблице и зависит от массы тела пациента и уровня общего IgE, вводится подкожно 1 раз в 2 или 4 недели.
- Анти-интерлейкин-5 препараты – моноклональные антитела к ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб), моноклональные антитела к рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб). Препараты эффективны при эозинофильной БА. Для пациентов, которым показана анти-ИЛ-5 терапия, как правило, характерно позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи.

Терапия меполизумабом (100 мг подкожно 1 раз в 4 недели) рекомендуется взрослым пациентами с тяжелой эозинофильной БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или ≥ 300 клеток/мкл наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) и обострениями в анамнезе.

Терапия реслизумабом (3 мг/кг массы тела в/в 1 раз в 4 недели) рекомендуется взрослым пациентам (≥ 18 лет) с тяжелой БА и эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 400 клеток/мкл).

Терапия бенрализумабом (30 мг подкожно 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, затем 1 раз в 8 недель) рекомендуется взрослым пациентам (≥ 18 лет) с тяжелой эозинофильной БА (персистирующая эозинофилия крови ≥ 300 клеток/мкл).

- Дупилумаб – моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-4 и ИЛ-13. Назначается при БА с эозинофильным фенотипом (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или с гормонозависимостью (пациентам, принимающим пероральные ГКС). Также в показаниях есть атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения. Рекомендуемая доза препарата дупилумаб у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального

терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Пациентам с ГКС-зависимой бронхиальной астмой или ТБА с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, хроническим полипозным риносинуситом дупилумаб назначается в начальной дозе – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели.

3.4.2. Средства неотложной терапии

Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого (короткого) действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма и для профилактики бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, у взрослых и у детей любого возраста. К ним относятся *сальбутамол и фенотерол*. Благодаря быстрому началу действия формотерол, β_2 -агонист длительного действия, также может использоваться для облегчения симптомов БА, однако он может применяться для этой цели только в фиксированной комбинации с ИГКС.

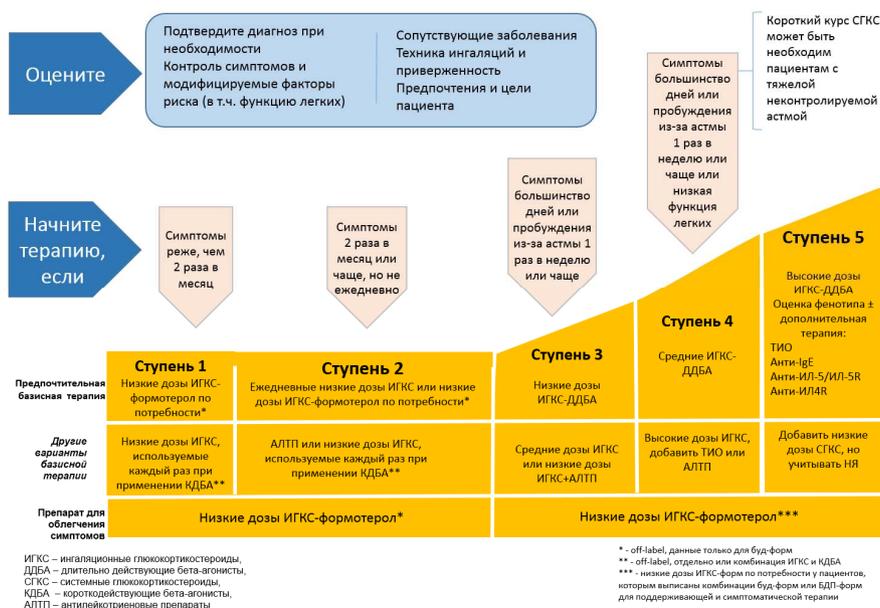
Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия должны применяться только по потребности и при одновременном приеме ИГКС; дозы и кратность ингаляций должны быть по возможности наименьшими. Увеличение потребности (особенно ежедневное использование) в препаратах неотложной помощи указывает на ухудшение контроля БА и требует пересмотра терапии.

В 2019 г. эксперты GINA пересмотрели подход к назначению короткодействующих бронхолитиков и теперь для купирования симптомов предпочтительным является использование на всех ступенях терапии комбинации ИГКС в низких дозах и формотерола, обладающего быстрым бронхолитическим действием.

Антихолинергические препараты короткого действия. Ингаляционный ипратропия бромид является менее эффективным средством для облегчения симптомов БА, чем ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия, но более безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы. Данные метаанализа исследований ингаляционного ипратропия бромида в сочетании с ингаляционным β_2 -агонистом (*беродуал*) при обострении БА показали, что добавление антихолинергического препарата к β_2 -агонисту обеспечивает статистически значимое, хотя и небольшое улучшение функции легких и достоверно снижает риск госпитализации.

3.4.3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

БА характеризуется значительной вариабельностью тяжести течения. Поэтому для терапии БА был предложен ступенчатый подход, согласно которому каждой степени тяжести течения заболевания соответствует определенный объем лечения (Рис. 8). В процессе ведения пациента проводится непрерывная циклическая оценка ответа на тот или иной объем терапии и коррекция лечения на основе изменений уровня контроля над симптомами БА. Так, если текущая терапия не обеспечивает контроля над астмой, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля. В случае сохранения контроля над БА в течение 3-х месяцев и более, возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.



Адаптировано: Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available from: <https://www.ginasthma.org>

Рисунок 8. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет, GINA 2020

В настоящее время достижению и поддержанию контроля над БА, как основной цели терапии, уделяется особое внимание. В реальной клинической практике контролировать астму, даже легкую, получается далеко не у всех пациентов.

Для изучения причин плохого контроля БА были проведены несколько исследований – INSPIRE, MAGIC, AIRE. Анализ результатов этих исследований показал, что уровень контроля БА остается невысоким независимо от степени тяжести астмы. Риск обострений астмы, в том числе тяжелых, наблюдается при любой степени тяжести заболевания. Низкая приверженность к терапии, чрезмерная зависимость от КДБА и недостаточное использование ИГКС для устранения воспаления в дыхательных путях являются основными преградами на пути к улучшению уровня контроля астмы.

В связи с этим, для повышения приверженности к лечению с обязательным применением ИГКС, предлагается применение для купирования симптомов астмы на всех ступенях терапии комбинации ИГКС в низких дозах и формотерола, обладающего быстрым бронхолитическим действием. Это может быть дозированный порошковый ингалятор турбухалер, содержащий фиксированную комбинацию будесонида (160 мкг) и формотерола (4,5 мкг), который применяется как «противовоспалительный бронхолитик» по потребности для купирования приступов астмы на любой ступени терапии. Это может быть фиксированная комбинация беклометазона и формотерола. Сочетание в одном ингаляторе быстродействующего бронхолитика и ИГКС, оказывающего противовоспалительный эффект, позволяет не только купировать симптомы астмы, но и своевременно подавлять воспаление, снижая бронхиальную гиперреактивность.

Больные, страдающие тяжелой БА, должны получать лечение в объеме 4 или 5 ступеней терапии и, в случае недостижения контроля над заболеванием, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА, для оценки возможных причин недостижения контроля, определения фенотипа астмы и подбора дополнительной терапии.

В соответствии с Согласительным докладом объединенной группы экспертов по тяжелой БА, 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 тяжелой БА 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 тяжелой БА в течение более 3-х месяцев и низком риске обострений, рекомендуется уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального сочетания медикаментозных средств и оптимальных доз препаратов, достаточных для контроля.

В качестве дополнительной терапии у больных ТБА на 5 ступени рекомендуются:

- Тиотропий Респимат
- Низкая доза ОГКС
- Генно-инженерные биофармацевтические препараты:
 - Анти-IgE терапия (омализумаб)
 - Анти-IL-5 терапия (реслизумаб, меполизумаб)
 - Анти-IL-5R терапия (бенрализумаб)
 - Анти-IL-4R,13 терапия (дупилумаб)

3.4.4. Алгоритм выбора генно-инженерного биофармацевтического препарата для иммунобиологической терапии (ИБТ)

Решение о назначении таргетной терапии принимается с участием врачей экспертов/врачебной комиссии/консилиума, с обязательным участием врача аллерголога-иммунолога (преобладание атопического фенотипа тяжелой БА в популяции).

Кандидатом на назначение ГИБП по поводу тяжелой БА является пациент с анамнезом ≥ 6 месяцев лечения тяжелой БА,

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

антагонистом рецепторов лейкотриенов / пролонгированным теофиллином + тиотропия бромид на регулярной основе или СГКС;

- имеющий на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (АСQ-5 > 1.5, АСТ < 20);
- или утрачивающий контроль над астмой при отмене высоких доз ИГКС или СГКС.

Врач эксперт/врачебная комиссия/консилиум определяет точный диагноз с указанием фенотипа БА (аллергическая или неаллергическая БА), затем выбирает соответствующий ГИБП (Рис. 9, Приложение 4) и направляет пациента на лечение в медицинскую организацию.



Рисунок 9. Алгоритм выбора ГИБП для пациентов с тяжелой БА по Согласительному докладу объединенной группы экспертов «Тяжелая бронхиальная астма»

В обобщенном виде критерии, которые в настоящее время ассоциируются с более высокой вероятностью достижения положительного результата в лечении ТБА Т2-эндотипа для каждой из 3 стратегий таргетной терапии (анти-IgE, анти-IL-5 и анти-IL-4/13Rα), представлены в таблице 22.

Таблица 22. Предикторы эффективности при лечении тяжелой бронхиальной астмы иммунобиологическими препаратами.

	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб	Дупилумаб	Омализумаб
Предикторы положительного ответа	Общие для анти-IL-5 / IL-5RA MAT: • неаллергическая эозинофильная БА, сочетанная / аллергическая ЭБА • персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 кл. / мкл) ^{***} • большое количество обострений за прошлый год ^{***} • дебют БА во взрослом возрасте ^{**} • полипоз носа ^{**} • низкая β_2 -обратимость • потребность в сГКС > 50 % времени за 1 год			Аллергическая БА, сочетанная ЭБА	Аллергическая БА (+ spec-IgE, + prick-тесты)
	Специфические для:			Сочетание с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени	Связь обострений / симптомов БА с круглогодичным аллергеном [*]
	Уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл на начало терапии или ≥ 300 кл. / мкл в течение 12 мес. (на фоне высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС)	Уровень эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл (на фоне средних / высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС)	Уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл (на фоне высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС)	Более выраженное улучшение ОФВ ₁ при более высоком значении общего IgE	Уровень эозинофилов крови ≥ 150 в 1 мкл и / или FeNO ≥ 25 ppb (на фоне средних / высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС)
≥ 2 обострения за предыдущие 12 мес.	≥ 1 обострения за предыдущие 12 мес.	≥ 1 обострения за предыдущий год (эффект выше при ≥ 2 обострениях за 12 мес.)	• более высокая прогностическая значимость при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл (> ОФВ ₁ у сГКС-зависимых) ^{***} • высокий уровень FeNO (≥ 50 ppb [17]); чем больше, тем больше ОФВ ₁ и меньше тяжелых обострений [17] ^{***}	FeNO ≥ 20 ppb [*] (≥ 19.5 ppb [22, 28])	
			Потребность в сГКС > 50 % времени в году	Начало БА в детстве [*]	
			≥ 1 обострения за предыдущий год	Аллергический ринит и другая аллергия	
			Назальные полипы	Обострения в предыдущем году	

Примечание: MAT – моноклональные антитела; ЭБА – эозинофильная бронхиальная астма; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; *^{***} – значимость прогностического фактора согласно рекомендаций Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA).
Note: *^{***} – importance of the prognostic factor according to the recommendations of the Global Initiative for the Prevention and Treatment of Bronchial Asthma (GINA).

Согласно «Алгоритма принятия клинических решений для назначения биологической терапии пациентам с тяжелой неконтролируемой БА» по рекомендациям ЕААСИ 2020 предполагается, что диагноз тяжелой астмы был подтвержден в соответствии с текущими рекомендациями (GINA 2020, ERS / ATS), все сопутствующие заболевания и факторы, влияющие на контроль астмы, были учтены, и у пациентов все еще сохраняются симптомы, несмотря на лечение высокими дозами базисных препаратов, или наблюдается ухудшение течения астмы при попытке уменьшить объем терапии.

Рекомендуется начать лечение с биологического препарата, который лучше всего подходит для данного пациента; решение на основании 3-х фундаментальных элементов:

- Фенотип (аллергическая, неаллергическая, сочетанная)
- Биомаркёр (эозинофилы, общий и специфические IgE, FeNO)

- Исход (обострения, легочная функция, снижение дозы ОГКС/ИГКС, контроль астмы, контроль коморбидных заболеваний, качество жизни) и безопасность.

Основные критерии для оценки эффективности биологической терапии: тяжелые обострения астмы, уровень контроля астмы, качество жизни, безопасность (неблагоприятные события).

Важные критерии для оценки эффективности биологической терапии: ОФВ₁, снижение дозы ИГКС и ОГКС.

FeNO, уровень эозинофилов в мокроте и эозинофилы в крови были оценены как критерии, имеющие низкое значение для оценки эффективности ИБТ.

Разработаны алгоритм выбора наиболее оптимальной лечебной опции и тактика ведения пациентов по ходу ИБТ (Приложение 4).

Ответ на иммунобиологическую терапию оценивается через 4 месяца, и, если это необходимо, применение препарата продолжается с переоценкой каждые 3-6 месяцев.

В Свердловской области утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП (Приложение 5) для планирования и мониторинга эффективности иммунобиологической терапии. Данный регистр больных ТБА включает краткие данные анамнеза заболевания, аллергологического и инструментального исследований, клинический диагноз с указанием фенотипа, степени тяжести, уровня контроля БА, сопутствующих заболеваний, план ведения пациента (ИБТ в дневном, круглосуточном стационаре или режим ожидания ИБТ) и оценку эффективности лечения.

3.4.5. Примеры выбора ГИБП (из реальной клинической практики)

Пример 1.

Пациентка М., 33 г. Страдает тяжелым атопическим дерматитом с 7 месяцев. С детства насморк, зуд глаз, приступы удушья, кашель, свистящие хрипы при контакте с домашней пылью, животными, весной и летом во время цветения растений. В 5 лет установлен диагноз атопической бронхиальной астмы, аллергического ринита. Пациентка отмечает усиление кожного зуда на молоко, рыбу, томаты, куру,

цитрусовые, морковь, шоколад. У дедушки и отца atopический дерматит. У матери аллергия на коровье молоко. В настоящее время получает базисную терапию: флутиказон/сальметерол (250/25 мкг) 2 р/сут, в нос флутиказона фуруат, на кожу – ГКС мази. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная.

На фоне проводимой терапии ночные приступы удушья до 2-х раз в месяц, дневные – до 3-х раз в неделю, купируются беродуалом. Обострения астмы и atopического дерматита 2 раз в год. АСТ 15 баллов. При обследовании: Phadiator более 100 кЕдА/л, общий IgE 11462 МЕ/мл, ОАК: эозинофилы 310 кл/мкл. ОФВ₁ 69% должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 86%, БДТ: прирост ОФВ₁+9%. Флюорография ОГК без очаговых изменений. Яйца гельминтов в кале не найдены. Масса тела 60 кг.

Диагноз: Бронхиальная астма, atopическая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 4 ступень терапии (код МКБ-10: J45.0). Atopический дерматит. Аллергический ринит.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующий 4 ступени, на фоне которого сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. АСИТ не показана, так как БА имеет тяжелое течение и не контролируется, ОФВ₁ < 70%. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и сочетанием тяжелой БА и atopического дерматита пациентке рекомендуется инициация анти-IL4R/13 терапии дупилумабом в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели п/к на 5 ступени;

Пример 2.

Пациентка Ш., 50 лет. Симптомы астмы стали беспокоить в 40 лет. Практически сразу установлен диагноз БА. В настоящее время получает базисную терапию: будесонид/формотерол 320 мкг/9 мкг 2 р/сут, тиотропий респимат 5 мкг/сут. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная. На фоне базисной терапии симптомы беспокоят ежедневно и каждую ночь, потребность в фенотероле до 6 р/сут. За последние полгода было 3 обострения, потребовавших госпитализации и проведения коротких курсов СГКС в каждую госпитализацию (преднизолон по 5 дней) с хорошим эффектом. После отмены СГКС контроль быстро теряется. АСТ 11 баллов. При обследовании: эозинофилия периферической крови от

907 кл/мкл до 1680 кл/мкл в течение последнего года. Общий IgE 2000 МЕ/мл. Phadiatop 0,05 кЕдА/л. ОФВ₁ 36% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 68%. Антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (ANCA) менее 40. Консультация ревматолога: данных за синдром Черджа-Стросс нет. Кал на яйца гельминтов 3-хкратно отрицат. КТ органов грудной клетки: без патологии. КТ придаточных пазух носа: гиперпластический процесс слизистой, отек.

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), неконтролируемая, тяжелое персистирующее течение, 4 степень терапии (J45.1). Хронический риносинусит.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 4 ступени, тем не менее сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у пациентки эозинофильного фенотипа БА с высоким уровнем эозинофилии до 1680 кл/мкл, потребностью в повторяющихся курсах СГКС, инициировать анти IL-5-терапию бенрализумабом 30 мг п/к 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, затем 1 инъекция 1 раз в 8 недель на 5 ступени терапии.

Пример 3.

Пациент Ж., 49 лет. Болен бронхиальной астмой с детства, «тяжелые приступы астмы с клинической смертью», постоянная круглогодичная заложенность носа, усиливающаяся при уборке дома. При контакте с мышьями сильное удушье. У сестры, матери и деда – бронхиальная астма. Курил 25 лет по 1 пачке в сутки, последние 3 месяца не курит. Базисная терапия: будесонид/формотерол 320/9 мкг 2 р/сут, монтелукаст 10 мг/сут, теofilлин ретард 0,3 г 2 р/сут. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная. На фоне базисной терапии приступы удушья по ночам и днем с потребностью в беротеке 6-7 ингаляций в сутки. АСТ 12 баллов. При обследовании выявлено: Phadiatop 3,86 кЕдА/л, общий IgE 249 МЕ/мл, эозинофилы периферической крови 85 кл/мкл. ОФВ₁ 38% должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 71%, прирост ОФВ₁ после бронходилатационного теста (БДТ) 15%. Масса тела 89 кг.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 4 ст. (J45.0). Аллергический персистирующий ринит.

Пациент получает объем базисной терапии, соответствующий 4 ступени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. АСИТ не показана, так как БА имеет тяжелое течение и не контролируется, ОФВ₁ < 70%. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у пациента аллергического фенотипа БА (положительный аллергоанамнез и Phadiator) больному показана инициация анти-IgE терапии омализумабом в дозе 450 мг п/к 1 раз в месяц на 5 ступени терапии.

Пример 4.

Пациентка Б., 64 г. Страдает полипозным риносинуситом с 25 лет, бронхиальной астмой с 55 лет. На вино, пиво и другие спиртные напитки – зуд в носу, чихание. Лекарственной непереносимости не отмечает. Базисная терапия: флютиказона фууроат/вилантерол 184/22 мкг 1 р/сут; в нос: мометазона фууроат 200 мкг 1 р/сут. Короткие курсы дексаметазона по 3-5 дней 3 раза в год. COMPLAINT хороший, техника ингаляций правильная. На фоне базисной терапии одышка ежедневно, провоцируется небольшой физической нагрузкой, купируется фенотеролом/ипратропия бромидом, сальбутамолом периодически с дополнительной дозой будесонида через небулайзер. АСТ 8 баллов. При обследовании: эозинофилы периферической крови от 870 до 1330 кл/мкл в течение года, Phadiator 0,06 кЕдА/л. ФВД (через 1,5 мес. после короткого курса СГКС): ОФВ₁ 87%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 108%, прирост ОФВ₁ после БДТ + 2%. Яйца гельминтов в кале не найдены. Флюорография ОГК без патологии.

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), неконтролируемая, тяжелое персистирующее течение, 5 ст. (J45.1). Хронический полипозный риносинусит.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующий 5 ступени, при этом сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с недостаточной эффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у больной эозинофильного фенотипа БА (эозинофилия крови > 300 кл/мкл, поздний дебют, потребность в повторяющихся курсах СГКС, хронический полипозный риносинусит) добавить анти-IL-5-терапию меполизумабом в дозе 100 мг п/к 1 раз в месяц на 5 ступени терапии.

Пример 5.

Пациентка Я., 51 г. Одышка, кашель, свистящие хрипы в груди, заложенность носа появились 5 лет назад в возрасте 46 лет. Практически сразу установлен диагноз БА. Выявлены назальные полипы. Получала базисную терапию будесонид/формотерол 400 мкг/12 мкг 2 р/сут, на фоне которой симптомы астмы беспокоили ежедневно. Выполнена полипотомия, рецидив через 2 года. Аллергоанамнез без особенностей. Также выявлена ГЭРБ, принимает омепразол. В настоящее время базисная терапия: будесонид/формотерол 600 мкг/12 мкг 2 р/сут (доза увеличена 10 месяцев назад), на фоне которой ночные симптомы в среднем - 2 р/нед, дневные 3-4 р/сут, купирует фенотеролом/ипратропия бромид. COMPLAINTS хороший, техника ингаляций правильная. АСТ 9 баллов. При обследовании: эозинофилия периферической крови 567 кл/мкл; общий IgE 158,3 МЕ/мл. ОФВ₁ 62% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 87%, прирост ОФВ₁ после БДТ +18%. Флюорография ОГК без патологических изменений. Яйца гельминтов в кале не найдены.

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), неконтролируемая, тяжелое персистирующее течение, 5 ст. (J45.1). Хронический полипозный риносинусит.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 5 ступени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии, подтверждением у пациентки эозинофильного фенотипа БА с высокой эозинофилией крови > 400 кл/мкл и сопутствующим полипозным риносинуситом инициировать анти-IL-5-терапию реслизумабом в дозе 3 мг на 1 кг массы тела в/в 1 раз в 4 недели на 5 ступени терапии.

3.4.6. Аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия предусматривает введение причинно-значимого аллергена (клещи домашней пыли, пыльца растений) в постепенно нарастающих дозах с целью выработки толерантности. Данные Кокрановского обзора, в который вошли 75 рандомизированных контролируемых исследований специфической иммунотерапии по сравнению с плацебо, подтвердили, что специфическая терапия уменьшает выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах, а

также снижает аллерген-специфическую и неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. На сегодняшний день АСИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний. Действие ее ориентировано не на симптомы аллергии, а на патогенез самого заболевания (Рис. 10).

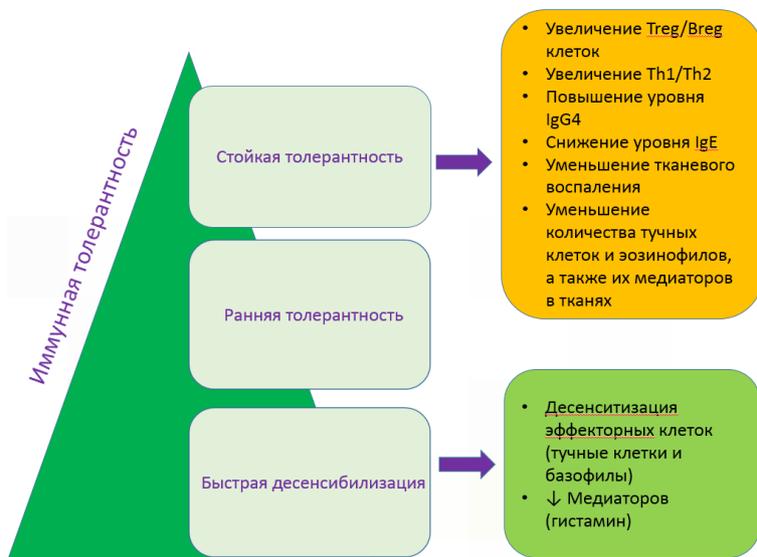


Рисунок 10. Механизмы АСИТ

АСИТ показана пациентам с атопической БА легкой и средней степени тяжести, $ОФВ_1 > 70\%$. Возможность специфической иммунотерапии следует рассматривать, в том числе у таких пациентов, у которых тщательная элиминация аллергенов и фармакологическое лечение, включающее ИГКС, не позволили достигнуть контроля над БА.

Побочные эффекты. Введение специфического аллергена может сопровождаться местными и системными побочными эффектами. Выраженность местной реакции может колебаться от немедленного появления небольшого волдыря и припухлости до обширного и болезненного инфильтрата в рамках отсроченной аллергической реакции.

Примеры назначения АСИТ

Пример 1.

Пациент Н., 25 лет. С детства насморк, зуд, покраснение глаз, приступы удушья, кашель, появление свистящих хрипов при уборке квартиры. Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям: у матери поллиноз. Базисная терапия: будесонид/формотерол (160 мкг/4,5 мкг) 2 р/сут. При насморке, зуде глаз применяет лоратадин с положительным эффектом. Ночные приступы удушья 1 раз в 2-3 месяца. Потребность в беродуале 1 раз в неделю при физической нагрузке. АСТ 21 балл. Животных дома нет. COMPLAINT хороший, нарушений в технике ингаляций нет. При обследовании: Phadiatop 14,3 кЕдА/л, общий IgE 270 МЕ/мл, специфический IgE к собаке 0,95 kU/l, к кошке 1,05 kU/l, к клещам д.п. D.pteronysinus 3,05 kU/l, D.farinae 2,85 kU/l. В общем анализе крови эозинофилы 390 кл/мкл. ОФВ₁ 87% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 95%, прирост ОФВ₁ после БДТ +5%. ФЛОГК: без очаговой инфильтрации.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести, персистирующее течение, контролируемая, 3 ст. (J45.0). Аллергический ринит, конъюнктивит. Сенсibilизация к бытовым (клещи домашней пыли) аллергенам.

С учетом данных обследования, клинически значимой сенсibilизации к клещам домашней пыли, при отсутствии противопоказаний, возможно проведение АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

Пример 2.

Пациентка В., 23 года. С 7-летнего возраста заложенность носа, зуд в носу, выделения из носа слизистого характера в весенний период (май). В 10 лет присоединились приступы удушья; тогда же консультирована аллергологом-иммунологом, установлен диагноз: бронхиальная астма, аллергический ринит. Последние 3 года при обострении пользуется назальным спреем мометазона фууроатом с хорошим эффектом. В сезон весенней палинации применяет будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 р/сут. с хорошим эффектом - АСТ 24 балла. В течение года потребность в будесонид/формотероле 160/4,5 мкг/доза не чаще 1 р. в месяц. COMPLAINT хороший, техника ингаляций правильная. Наследственность по

аллергическим заболеваниям: у старшего брата бронхиальная астма. При обследовании: эозинофилы периферической крови 210 кл/мкл. От проведения кожных тестов отказался по религиозным соображениям. Компонентная аллергодиагностика: IgE Bet v1 42,0 kU/l, Bet v2 0.3 kU/l. ОФВ₁ 95%должн., прирост ОФВ₁ после БДТ 0%.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, интермиттирующее течение, контролируемая, 1 ст. (J45.0). Аллергический ринит, сезонный, средней степени тяжести, интермиттирующее течение. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам березы.

С учетом данных обследования, клинически значимой сенсibilизации к пыльцевым аллергенам березы; при отсутствии противопоказаний, рекомендовано проведение АСИТ аллергенами пыльцы березы.

Учитывая данные компонентной аллергодиагностики (сенсibilизация только к мажорным аллергенам березы: IgE Bet v1 42,0 kU/l), можно прогнозировать хороший ответ на АСИТ.

3.5. Лечение обострений бронхиальной астмы

Целями лечения обострений БА являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

Нетяжелые обострения, для которых характерно снижение ПСВ на 25-50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в КДБА, рекомендуется лечить в амбулаторных условиях.

Тяжелые обострения являются опасными для жизни, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением в круглосуточном стационаре. Большинство пациентов с тяжелым обострением должны направляться на лечение в отделение интенсивной терапии. Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют также повышенного внимания.

Алгоритм оказания медицинской помощи при обострении БА на амбулаторном этапе.

- Убедитесь, что это обострение БА.
- Выясните, относится ли пациент к группе риска смерти от астмы.
- Определите степень тяжести обострения.
 - Если у пациента тяжелое или жизнеугрожающее обострение, больной срочно госпитализируется машиной СМП с ингаляцией кислорода (целевой уровень SpO_2 93-95%), короткодействующих В2-агонистов (КДБА) + ипратропий через небулайзер, введением системных ГКС.
 - Если у пациента легкое или средне-тяжелое обострение, тогда через спейсер или небулайзер (Рис. 10) больной ингалирует КДБА (сальбутамол или фенотерол) каждые 20 минут по 2 дозы (4-10 ингаляций); при средне-тяжелом обострении принимает преднизолон 40-50 мг перорально. При ухудшении состояния немедленная госпитализация машиной СМП с ингаляцией кислорода, КДБА + ипратропий через небулайзер, введение системных ГКС.



Рисунок 10. Типы средств доставки ингаляционных препаратов

Если есть положительный ответ на КДБА в течение 1 часа, отмечено уменьшение симптомов, повышение ПСВ до 60-80% от наилучшего или должного значения, нет необходимости в увеличении дозы КДБА, SpO₂ более 94%, есть возможность для проведения дальнейшей терапии дома, тогда назначить КДБА по потребности, повысить степень терапии на 1-3 месяца, проверить технику ингаляции и комплаенс, продолжить преднизолон до 5-7 дней.

- Оценить и исключить факторы риска, которые у данного пациента привели к обострению.
- Оценить план действий при обострении астмы, который должен быть у пациента, и как по нему действовал пациент, если нужно, внести коррективы.

Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют повышенного внимания. Тяжелые обострения являются опасными для жизни, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением в круглосуточном стационаре. Большинство пациентов с тяжелым обострением должны направляться на лечение в отделение интенсивной терапии.

Алгоритм оказания медицинской помощи при обострении БА в стационаре.

- Оценить выраженность бронхиальной обструкции.
- Аускультация, наличие/отсутствие «немого» легкого.
- Оксигенация (SpO₂, газы крови).
- Наличие или отсутствие заторможенности, спутанности сознания.
- Определить степень тяжести обострения БА.
- Вызвать реаниматолога при тяжелом или жизнеугрожающем обострении.

- Начать ингаляции КДБА+ипратропий и кислорода до целевого уровня SpO₂ 93-95%, ввести внутривенно системные ГКС; рассмотреть вопрос о введении сульфата магния.
- Мониторинг ответа на терапию по клиническим признакам, SpO₂ и ПСВ.
- При отрицательной динамике лечение в РАО.

В Свердловской области оказание специализированной медицинской помощи больным БА проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 24.01.2014 г. №64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология», приказом МЗ СО от 28.08.2019 г. №1670-п «О внесении изменений в приказ МЗ СО от 24.01.2014 г. №64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «аллергология и иммунология», приказом МЗ СО и Территориального Фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС СО) от 18.03.2020 г. №398-п/113 «О внесении изменений в приказ МЗ СО и ТФОМС СО от 23.01.2015 г. №73-п/17 «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов», письмом МЗ СО от 18.06.2019 г. №03-01-82/6992 «О порядке направления пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мире, в России и в Свердловской области наблюдается рост заболеваемости бронхиальной астмой. Более половины пациентов, обращающихся к врачу аллергологу-иммунологу – это пациенты с бронхиальной астмой. У 10% больных астмой наблюдается тяжелое неконтролируемое течение заболевания. В связи с этим астма по-прежнему остается в центре внимания аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов и педиатров. В последние годы внедрение молекулярной диагностики аллергии расширило возможности в определении этиологии БА, появилась возможность диагностики вирус-индуцированной астмы. Эксперты Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA 2020) зафиксировали необходимость применения ингаляционных β 2-агонистов совместно с ИГКС в качестве терапии «по требованию» на всех ступенях терапии, что безусловно повысит комплаенс и эффективность лечения. Ориентирование медицины в сторону персонализированного подхода к ведению пациентов нашло отражение в 5-й ступени лечения астмы, согласно которой стало возможным назначение иммунобиологической терапии. В связи с этим возросла роль фенотипирования больных БА с целью последующего применения ГИБП для достижения контроля у пациентов с тяжелым неконтролируемым течением заболевания.

Таким образом, современные подходы к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы позволяют повысить уровень оказания медицинской помощи больным БА, в том числе с тяжелым неконтролируемым течением, и в конечном итоге способствуют повышению качества жизни пациентов при снижении социально-экономических затрат.

БЛОК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ

Ситуационные задачи

Задача №1

Пациентка Д., 30 лет. С детства затруднение носового дыхания, приступы удушья, кашель, свистящие хрипы, преимущественно дома, при контакте с кошкой, собакой. В 5 лет установлен диагноз бронхиальной астмы, аллергического ринита. Наследственностьотягощена по аллергическим заболеваниям (брат страдает бронхиальной астмой). В настоящее время постоянно принимает будесонид/ формотерол (160 мкг/4,5 мкг) 2 р/сут. Удушье беспокоит 1 раз в неделю (при уборке квартиры), снимает беродуалом. АСТ 23 балла. При заложенности носа применяет цетиризин, нафтизин ежедневно. Животных дома нет. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная. При обследовании: Phadiatop 10,5 кЕдА/л, общий IgE 350 МЕ/мл, специфические IgE к собаке 0,95 кU/l, к кошке 1,05 кU/l, к клещам домашней пыли: pteronissimus 2,54 кU/l, farinae 4,85 кU/l. Эозинофилы крови 280 кл/мкл. ОФВ₁ 80% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 98%, прирост ОФВ₁ после БДТ +12%. Флюорография ОГК: без патологических изменений.

Вопросы к задаче №1:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №1:

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести, персистирующее течение, контролируемая, 3 ст. (J45.0). Аллергический персистирующий ринит, неконтролируемый. Сенсibilизация к бытовым (клещи домашней пыли), эпидермальным (эпителии кошки, собаки) аллергенам.

С учетом данных обследования, клинически значимой сенсibilизации к клещам домашней пыли, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется проведение АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

К лечению добавить мометазона фуоат (50 мкг) по 2 инсуфл. в каждый носовой ход 1 р. в сутки.

Задача №2

Пациент Р., 18 лет. В младенчестве страдал атопическим дерматитом. С 4-х лет ежегодно с конца апреля до конца мая беспокоит заложенность носа, зуд в носу, чиханье, обильные выделения из носа слизистого характера, зуд, покраснение глаз. Симптомы уменьшаются при приеме дезлоратадина.

С 6-летнего возраста стали беспокоить приступы удушья со свистящими хрипами, кашлем в весенний период; установлен диагноз бронхиальной астмы, лечился беклометазоном и сальбутамолом. В настоящее время при обострении астмы применяет будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза 2 р. в сутки и по потребности. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена (у отца аллергический ринит и конъюнктивит). При обследовании: эозинофилы периферической крови 250 кл/мкл; прик тесты положительные с аллергеном пыльцы березы, орешника, дуба. Компонентная алергодиагностика: выявлены специфические IgE в крови – Bet v1 52,2 kU/l, Bet v2 0,1 kU/l. ОФВ₁ (вне обострения) 104%, прирост ОФВ₁ после БДТ 0%.

Вопросы к задаче №2:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.
3. Какой прогноз эффективности АСИТ?

Эталон ответа к задаче №2:

1. Диагноз: Поллиноз. Бронхиальная астма, атопическая, интермиттирующее течение, 1 ст. (J45.0). Аллергический ринит, конъюнктивит, интермиттирующее течение. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам березы.
2. Учитывая клинически значимую сенсibilизацию к пыльце березы, при отсутствии противопоказаний, целесообразно проведение АСИТ аллергенами пыльцы березы.
3. С учетом данных компонентной алергодиагностики, можно прогнозировать хороший ответ на АСИТ, так как выявлена сенсibilизация только к мажорным аллергенам березы: (IgE Bet v1 52,2 kU/l).

Задача №3

Пациент Л., 30 лет. С детства заложенность носа, слизистое отделяемое из носа, чиханье, зуд, покраснение глаз, приступы удушья, кашель, свистящие хрипы при уборке помещений, контакте с домашними животными и в весенне-летний период. Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям (у матери экзема). Базисная терапия: будесонид/ формотерол (160 мкг/4,5 мкг) 2 р/сут. АСТ 23 балла. Приступы удушья днем 1-2 раза в неделю, купирует беродуалом. При заложенности носа, зуде глаз принимает левоцетиризин с хорошим эффектом. При обострении ринита применяет назальный спрей флутиказона фуоат по 2 инсуфл. в каждый носовой ход 1 р. в сутки. Животных дома нет. Соблюдает гипоаллергенный режим. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная. При обследовании: эозинофилы крови 300 кл/мкл. ОФВ₁ 76% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 90%, прирост ОФВ₁ после БДТ +14%. Флюорография ОГК без патологии. Яйца гельминтов в кале не найдены.

Вопросы к задаче №3:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите объем аллергологического обследования

Эталон ответа к задаче №3:

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести, персистирующее течение, контролируемая, 3 ст. (J45.0). Аллергический ринит, интермиттирующий, средней степени тяжести. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам (по анамнезу).

Для уточнения спектра сенсибилизации необходимо провести аллергологическое обследование: прик-тесты с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами или определение специфических IgE к данным аллергенам в крови методом Immunoscr.

Задача №4

Пациентка Т., 46 лет. Страдает аллергическим ринитом с детства: насморк и чихание на животных и домашнюю пыль. Принимает кромогексал в нос, цетиризин внутрь. С 33-х лет к назальным симптомам присоединились удушье, кашель, свистящие хрипы. Скарификационные пробы положительные на домашнюю пыль, кошку, собаку. Наследственность по аллергии отягощена: у матери бронхиальная астма, у дочери аллергический ринит. Постоянно ингалирует флутиказон/сальметерол 500/50 мкг 2 р/сут. COMPLAINTS хороший, техника ингаляций правильная. Однако, приступы удушья беспокоят 2-3 р. в сутки, купируются фенотеролом/ипратропия бромидом. АСТ 11 баллов. При обследовании: Phadiator 3,27 кЕДА/л, общий IgE 399 МЕ/мл, эозинофилы крови 318 кл/мкл. ОФВ₁ 62% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 88%, прирост ОФВ₁ после БДТ+18%. Флюорография ОГК: без очаговых изменений. Яйца гельминтов в кале не найдены. Масса тела 124 кг.

Вопросы к задаче №4:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №4:

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 5 ст. (J45.0). Аллергический персистирующий ринит. Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 5 ступени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. АСИТ не показана, так как БА тяжелая и не контролируется, ОФВ₁ < 70%. К лечению добавить монтелукаст 10 мг 1 р. в сутки. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у пациентки аллергического фенотипа БА (клинически значимая сенсibilизация, положительный Phadiator и кожные пробы) инициировать анти-IgE терапию омализумабом в дозе 450 мг п/к каждые 2 недели на 5 ступени терапии.

Задача №5

Пациентка П., 40 лет. Страдает тяжелым atopическим дерматитом с рождения. С детства насморк, зуд глаз, приступы удушья, кашель, свистящие хрипы при контакте с домашней пылью, животными, весной и летом во время цветения растений. В 10 лет установлен диагноз бронхиальной астмы, аллергического ринита. Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям (у сестры бронхиальная астма). Заложность носа ежедневная, применяет ксилометазолин по потребности. При зуде глаз, кожи пользуется цетиризином с временным положительным эффектом. Лечение atopического дерматита бессистемное, применяет в основном топические ГКС. Ночные приступы удушья до 3-х раз в неделю, купирует беродуалом. Базисная терапия астмы: будесонид/формотерол (400 мкг/12 мкг) 2 р/сут. АСТ 14 баллов. Животных дома нет. Комплаенс хороший, нарушений в технике ингаляций нет. При обследовании: Phadiatop 39,5 кЕдА/л, общий IgE 8133 МЕ/мл, специфический IgE к полыни 18,8 кU/л, к березе более 100 кU/л, к собаке 6,75 кU/л, к кошке более 10 кU/л, к клещам д.п. pteronissimus 7,78 кU/л, farinae 9,87 кU/л, к домашней пыли 5,41 кU/л. Эозинофилы крови 276 кл/мкл. ОФВ₁ 78% должн., ОФВ₁/ФЖЕЛ 94%, прирост ОФВ₁ после БДТ +12%. Флюорография ОГК без патологии. Яйца гельминтов в кале не найдены.

Вопросы к задаче №5:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №5:

Диагноз: Бронхиальная астма, atopическая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 4 ст. (J45.0). Atopический дерматит, тяжелое течение. Персистирующий аллергический ринит. Сенсibilизация к бытовому, эпидермальным, пыльцевым аллергенам.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 4 ступени, при этом сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. АСИТ не показана, так как БА тяжелая и не контролируется, ОФВ₁ < 70%. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и сочетанием тяжелой БА и тяжелого atopического дерматита пациентке показана инициация анти-IL-4R/13 терапии дупилумабом в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели п/к на 5 ступени терапии. По поводу аллергического ринита к лечению добавить мометазона фуруат по 100 мкг в каждый носовой ход 1 р. в сутки. По поводу atopического дерматита – эмолиенты, уход за кожей, топические ингибиторы кльциневрина, короткие курсы топических ГКС при обострении.

Задача №6

Пациентка К., 43 г. Приступы удушья ежедневно беспокоят с 34-летнего возраста. На аспирин – удушье. Носовое дыхание свободное. Аллергических реакций на бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены не отмечала. Семейный анамнез по аллергии не отягощен. Получает базисную терапию: беклометазон 500 мкг 2 р/сут, монтелукаст 10 мг/сут, преднизолон 30 мг в/в практически ежедневно. COMPLAINTS хороший, техника ингаляций правильная. На фоне базисной терапии потребность в фенотероле/ипратропии до 12 ингаляций в сутки. АСТ 7 баллов. При обследовании: эозинофилы периферической крови 900 кл/мкл. Phadiator отрицательный результат. ОФВ₁ 55 % должного, ОФВ₁ после БДТ 72%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 88%. Флюорография ОГК без патологии. Яйца гельминтов в кале не найдены. Масса тела 90 кг.

Вопросы к задаче №6:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №6:

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная, аспириновая), ГКС-зависимая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 5 ст. (J45.1). Гиперчувствительность к аспирину.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 5 ступени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии, ГКС зависимостью и эозинофильным фенотипом БА инициировать анти-IL-4R/13 терапию дупилумабом в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели п/к на 5 ступени в условиях круглосуточного стационара. Исключить применение аспирина, НПВП во всех лекарственных формах; исключить употребление пищевых продуктов, содержащих консерванты, красители и природные салицилаты.

Задача №7

Пациентка А., 54 г. Больна бронхиальной астмой с детства. С 38 лет принимает базисную терапию ИГКС+ДДБА, короткие курсы системных ГКС 25 мг/сутки по 5-6 дней 2 раза в год. С 37 лет беспокоит постоянная заложенность носа. С 50 лет ухудшение течения астмы в связи с менопаузой; присоединился сахарный диабет. В настоящее время получает базисную терапию: будесонид 1600 мкг/сутки с формотеролом, тиотропий и монтелукаст. Комплаенс хороший, нарушений в технике ингаляций нет. На фоне терапии ежедневная потребность в короткодействующих бронхолитиках. В данный момент принимает короткий курс ОГКС (преднизолон 40 мг/сут). При обследовании: эозинофилы крови 425 кл/мкл, Rhadiator менее 0,1 кЕдА/л. ОФВ₁ 19,2%; после БДТ ОФВ₁ 76,9%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 98%; Яйца гельминтов в кале не найдены. Флюорография ОГК без патологии. При осмотре оториноларингологом определяется отечная, синюшная слизистая оболочка носа, полипы не выявлены. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа со вторичной инсулинопотребностью. Гипотиреоз. Артериальная гипертензия II ст., риск 3, НК I ст. Ожирение II ст.

Вопросы к задаче №7:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №7:

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), неконтролируемая, тяжелое персистирующее течение, 5 степень терапии (J45.1). Хронический риносинусит.

Сахарный диабет 2 типа со вторичной инсулинопотребностью. Гипотиреоз. Артериальная гипертензия II ст., риск 3, НК I ст. Ожирение II ст.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 5 степени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у больной эозинофильного фенотипа БА (эозинофилия крови > 300 кл/мкл, потребность в повторяющихся курсах СГКС, хронический риносинусит) инициировать анти-IL-5 терапию меполизумабом в дозе 100 мг п/к 1 раз в месяц на 5 степени терапии.

По поводу хр. риносинусита к лечению добавить интраназально мометазона фуорат по 100 мкг в каждый носовой ход 1 р. в сутки.

Задача №8

Пациентка М., 25 лет. Обратилась на приём к врачу аллергологу-иммунологу в мае с жалобами на затрудненное дыхание, кашель, ощущение хрипов в груди, заложенность носа, выделения из носа слизистого характера, зуд в носу. Из анамнеза: симптомы ринита беспокоят с 12 лет в весенний период. Удушье, хрипы в груди и кашель возникли впервые. Ухудшение состояния с конца апреля, в хорошую солнечную погоду. Ранее проводившиеся скарификационные кожные пробы с аллергенами пыльцы берёзы, ольхи - резко положительные; луговые травы, сорные травы, бытовые, эпидермальные аллергены - отрицательные. Самостоятельно принимает цетиризин 10 мг/сут, нафтизин ежедневно с временным уменьшением заложенности носа; однако сохраняются эпизоды кашля, затрудненного дыхания, ощущение хрипов в груди. При обследовании: ОФВ₁ 85%, БДТ прирост +14%. SpO₂=97%. Эозинофилы крови - 560 кл/мкл. Яйца гельминтов в кале не найдены. Флюорография ОГК без патологии.

Вопросы к задаче №8:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №8:

1. Поллиноз. Бронхиальная астма, атопическая, интермиттирующее течение, дебют. 1 ст. J45.0. Аллергический ринит, сезонный, средней степени тяжести, интермиттирующее течение, обострение. Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам березы.
2. Ингаляции будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по потребности с последующей оценкой ответа на терапию через неделю;
мометазона фураат 50 мкг/доза, по 2 дозы в каждый носовой ход 1 р/сут.;
продолжить цетиризин 10 мг/сут. внутрь;
носовой душ с физиологическим раствором.
Рассмотреть возможность проведения АСИТ аллергенами пыльцы березы.

Задача №9

Пациент К., 35 лет. Обратился с жалобами на ежедневные приступы удушья со свистящими хрипами и кашлем, возникающие на фоне отмены базисной терапии БА (принимал беклометазон 250 мкг 2 р/сут. курсами). Из анамнеза: БА с раннего возраста; в больницу не обращался по этому поводу около 10 лет. При выезде из дома удушье проходит. Отец страдает бронхиальной астмой. Скарификационные кожные пробы в 18 лет: положительный результат на клещей домашней пыли; эпидермальные, пыльцевые аллергены – отрицательный результат. Бытовые условия: живёт в благоустроенной квартире, сухой, чистой, плесени нет, растений, домашних животных нет. В настоящее время при появлении симптомов астмы применяет ипратропия бромид/фенотерол 20/50 мкг/доза 3-4 раза в сутки. АСТ 15 баллов. ОФВ₁ 70%должн., БДТ прирост +21%. SpO₂=96%. В анализе крови эозинофилы 440 кл/мкл. Флюорография ОГК без патологии. Яйца гельминтов в кале не найдены.

Вопросы к задаче №9:

1. Поставьте диагноз
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента

Эталон ответа к задаче №9:

1. Бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести персистирующее течение, неконтролируемая. 3 ст. (J45.0). Сенсibilизация к бытовым аллергенам: клещи домашней пыли.

2. Проведение беседы о приверженности терапии, гипоаллергенному быту.

Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза в режиме единого ингалятора (противовоспалительного бронхолитика): по 1 дозе 2 р/сут. регулярно постоянно + по потребности.

Повторение кожных тестов с бытовыми аллергенами и/или определение в крови специфических IgE к клещам домашней пыли и решение вопроса о возможности проведения АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

Задача №10

Пациент П., 28 лет, обратился с жалобами на приступообразный кашель с периодическим отхождением светлой мокроты, приступы удушья до 4 р/сут., чувство заложенности в груди, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза: с 7 лет страдает атопической БА. Последние 3 месяца приступы удушья беспокоят в среднем 2 р. в неделю, купируются сальбутамолом. Со слов пациента в детстве с помощью кожных проб выявляли сенсibilизацию к клещам домашней пыли и кошке. Животных дома никогда не было. Однако в присутствии кошки у родственников отмечал появление кашля и хрипов в груди. У дяди бывает удушье при контакте с животными. АСИТ не получал. Ухудшение состояния в течение 2-х недель, когда после перенесенного ОРВИ участились эпизоды кашля удушья, хрипов в груди. Постоянно принимает беклометазон/формотерол 100/6 мкг/доза по 1 дозе 2 р/сут. Потребность в сальбутамоле до 4 р/сут. Техника ингаляций правильная. При объективном осмотре обращают на себя внимание сухие свистящие хрипы в лёгких на выдохе. ЧСС=90 уд/мин. ЧДД=21 в минуту. SpO₂=96%, Т 36,7 °С. Флюорография ОГК без инфильтративных изменений.

Вопросы к задаче №10:

1. Поставьте диагноз
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента

Эталон ответа к задаче №10:

1. Бронхиальная астма, атопическая, персистирующая, средней степени тяжести, неконтролируемая, 3 ст. (J45.0). Легкое обострение. ДН=0. Сенсibilизация к клещам домашней пыли, аллергенам кошки.
2. увеличить дозу беклометазон/формотерол 100/6 мкг 2 дозы 2 р/сут.
3. ипратропия бромид/фенотерол 20/50 мкг/доза по 2 инг. по потребности
4. повторный осмотр через неделю; при ухудшении состояния связаться с лечащим врачом
5. общий анализ крови
4. через 6 недель после обострения сделать спирографию с БДТ и кожные тесты с бытовыми и эпидермальными аллергенами для решения вопроса об АСИТ.

Задача №11

Пациентка К., 58 лет. Страдает бронхиальной астмой с 48 лет. С 21-летнего возраста постоянная заложенность носа. В 23 года обнаружили полипы в носу, неоднократно выполнялись полипотомии. Последние 3 года регулярно пользуется мометазона фуруатом интраназально. Наследственность по аллергическим заболеваниям неотягощена. Лекарства переносит хорошо, за исключением хлорида кальция в/в («потеря сознания»). Получает базисную терапию: будесонид/формотерол 600 мкг/12 мкг 2 р/сут. Комплаенс хороший, техника ингаляций правильная. Удушье ежедневно, в том числе ночью, купируется беродуалом. Проводит по 2 коротких курса преднизолона (5-10 дней) в год, после которых число приступов удушья уменьшается до 2-х раз в неделю. При обследовании: эозинофилы периферической крови 467 кл/мкл. Phadiatop 0,4 кЕдА/л. ОФВ₁ 41%должн., прирост ОФВ₁ после БДТ +22%. Флюорография ОГК без патологических изменений. Яйца гельминтов в кале не найдены. Масса тела 75 кг.

Вопросы к задаче №11:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №11:

Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая (эозинофильная), неконтролируемая, тяжелое персистирующее течение, 5 ст. (J45.1). Хронический полипозный риносинусит.

Пациентка получает объем базисной терапии, соответствующей 5 ступени, тем не менее сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у больной эозинофильного фенотипа БА (эозинофилия крови > 300 кл/мкл, потребность в повторяющихся курсах СГКС, хронический полипозный риносинусит) инициировать анти-IL-5 терапию меполизумабом в дозе 100 мг п/к 1 раз в месяц на 5 ступени терапии.

Задача №12

Пациентка А., 42 г. Одышка и кашель беспокоили с детства. У отца была экзема. Диагноз БА был установлен в 31 год. Пациентке была назначена базисная терапия будесонидом 400 мкг и формотеролом 12 мкг 2 р/сут., на фоне которой приступы удушья со свистящими хрипами и кашлем беспокоили в среднем 1 раз в неделю днем, купировались сальбутамолом. АСТ-тест составлял 24 балла. Два года назад дома появилась кошка. А еще через год стала беспокоить постоянная заложенность носа, участились приступы удушья до двух раз в неделю и ночью 1-2 раза в месяц, увеличилась потребность в ингаляциях сальбутамола. АСТ-тест снизился до 15 баллов. Была увеличена доза будесонида до 600 мкг + формотерол 12 мкг 2 р/сут. Через 6 месяцев лечения частота ингаляций сальбутамола уменьшилась до 1 раза в неделю, прекратились ночные приступы; однако сохранялась постоянная заложенность носа, сопровождавшаяся зудом носа, глаз, чиханием при контакте с кошкой. АСТ-тест увеличился до 20 баллов. При уменьшении дозы будесонида до 400 мкг 2 р/сут. через месяц вновь появились ночные приступы удушья, возросла потребность в сальбутамоле до ежедневной. АСТ-тест уменьшился до 16 баллов, что заставило больную вернуться к дозе 600 мкг 2 р/сут. В результате через 2 месяца ночные приступы прекратились и потребность в сальбутамоле уменьшилась до 1-2-х раз в неделю, АСТ-тест возрос до 21 балла. Техника ингаляций правильная. Phadiatop 1,54 кЕдА/л. Общий IgE 622 МЕ/мл. ОАК: эозинофилы 1110 кл/мкл. ОФВ₁ 72% должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 80 %, БДТ +18%. Флюорография ОГК без патологии. Яйца гельминтов в кале не найдены. Масса тела 68 кг.

Вопросы к задаче №12:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №12:

1. Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое персистирующее течение, контролируемая, 5 ст. (J45.0).

Аллергический персистирующий ринит. Сенсibilизация к аллергенам кошки и возможно к клещам домашней пыли.

2. Больная получает объем терапии, соответствующий 5 ступени, который позволяет контролировать симптомы астмы, однако попытка уменьшить объем терапии приводит к потере контроля над астмой. По анамнезу

заболевания появление кошки в доме привело к потере контроля над астмой и появлению симптомов персистирующего аллергического ринита. В связи с этим необходимо рекомендовать элиминацию животного из дома с последующей тщательной уборкой помещения и назначить монтелукаст по 10 мг/сут. Сделать анализ крови методом Иммуносар на специфические IgE к аллергенам кошки и клещам домашней пыли. Повторную оценку степени тяжести и уровня контроля астмы провести через 3 месяца, в течение которых пациентка должна быть полностью изолирована от животных. При этом условии и сохранении контроля над астмой доза будесонида может быть уменьшена до 400 мкг 2 р/сут. В случае выявления специфических IgE к клещам домашней пыли, рассмотреть возможность АСИТ.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ

1. Основной целью терапии БА является (согласно GINA):
 - a) достижение контроля над заболеванием;
 - b) выздоровление;
 - c) повышение ступени терапии;
 - d) использование в лечении комбинации ИГКС/ДДБА;
 - e) отмена базисной терапии.

Выберите один правильный ответ

2. Респираторные симптомы, характерные для бронхиальной астмы:
 - a) инспираторная одышка и шум крепитации;
 - b) свистящие хрипы и экспираторная одышка;
 - c) кровохарканье;
 - d) боль в груди на высоте вдоха;
 - e) мелкопузырчатые хрипы на вдохе.

Выберите один правильный ответ

3. Критериями трудной в лечении астмы являются:
 - a) отсутствие контроля на 3 или 4 ступени терапии по GINA;
 - b) контроль заболевания на 5 ступени терапии по GINA;

- с) отсутствие контроля на 4 или 5 ступенях терапии по GINA при плохом комплаенсе;
- д) отсутствие контроля на 4 или 5 ступенях терапии по GINA при хорошем комплаенсе;
- е) потеря контроля при снижении объема терапии.

Выберите несколько правильных ответов

4. Критериями тяжелой астмы являются:

- а) отсутствие контроля на 3 или 4 ступени терапии по GINA;
- б) контроль заболевания на 5 ступени терапии по GINA;
- с) отсутствие контроля на 4 или 5 ступенях терапии по GINA при плохом комплаенсе;
- д) отсутствие контроля на 4 или 5 ступенях терапии по GINA при хорошем комплаенсе;
- е) потеря контроля при снижении объема терапии.

Выберите один правильный ответ

5. Распространенность тяжелой БА составляет:

- а) 3-10% от общей популяции больных астмой;
- б) 5-15% от общей популяции больных астмой;
- с) 14-28% от общей популяции больных астмой;
- д) 1-18% от общей популяции больных астмой
- е) 17-20% от общей популяции больных астмой.

Выберите один правильный ответ

6. Для интермиттирующей БА характерна вариабельность ПСВ при проведении суточной пикфлоуметрии:

- а) 20-30%;
- б) $\leq 30\%$;
- с) $> 30\%$;
- д) $< 20\%$;
- е) $> 20\%$.

Выберите один правильный ответ

7. Для легкого персистирующего течения БА характерны:

- a) симптомы 1 раз в месяц;
- b) симптомы реже 1 раза в неделю;
- c) симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- d) симптомы ежедневно;
- e) отсутствие дневных симптомов.

Выберите несколько правильных ответов

8. Критерии, характеризующие тяжелое течение БА:

- a) ОФВ1 или ПСВ $\leq 60\%$ от должных значений;
- b) вариабельность ПСВ или ОФВ1 $>30\%$;
- c) вариабельность ПСВ или ОФВ1 $\leq 30\%$;
- d) частые обострения
- e) симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день

Выберите несколько правильных ответов

9. Фенотипы БА, относящиеся к T2 типу воспаления:

- a) атопическая БА;
- b) астма с ожирением;
- c) астма с поздним дебютом
- d) аспириновая БА;
- e) астма с фиксированной обструкцией.

Выберите несколько правильных ответов

10. Фенотипы БА, относящиеся к неT2 типу воспаления:

- a) атопическая БА;
- b) астма с ожирением;
- c) астма с поздним дебютом
- d) аспириновая БА;
- e) астма с фиксированной обструкцией.

Выберите несколько правильных ответов

11. О T2-воспалении свидетельствуют:

- a) уровень эозинофилов в крови > 150 кл/мкл
- b) нейтрофилы в мокроте > 60%
- c) эозинофилы в мокроте 0-1%
- d) клинически значимая сенсibilизация к аллергенам, подтвержденная кожными тестами и/или специфическими IgE
- e) FeNO 10 ppb

Выберите один правильный ответ

12. Определяющим фактором воспаления при аллергической астме является:

- a) эозинофилы
- b) интерлейкин 5
- c) Th-1 типа
- d) IgE
- e) интерферон альфа

Ответы к тесту

№ вопроса	Эталон ответа
1	a
2	b
3	c
4	d, e
5	a
6	d
7	b
8	a, b, d
9	a, d
10	b,c,e
11	a, d
12	d

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2019 // https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
2. Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Согласительный доклад объединенной группы экспертов. Тяжелая бронхиальная астма, 2018 // <https://cyberleninka.ru/article/n/tyazhelaya-bronhialnaya-astma-2018-soglasitelnyy-doklad-obedinennoy-gruppy-ekspertov-assotsiatsii-russkogovoryaschih-spetsialistov-v>.
3. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа / Н. М. Ненашева, О. М. Курбачева, С. Н. Авдеев, С. В. Федосенко, А. В. Емельянов, А. С. Белевский, Н. И. Ильина, Н. П. Княжеская, С. К. Зырянов, Г. Л. Игнатова, И. В. Демко, Л. В. Шульженко, И. В. Лещенко, Р. С. Фассахов, Б. А. Черняк, Н. Г. Недашковская, Е. Н. Бобрикова, Д. В. Демина. – Текст : электронный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 227–244. – URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org. – Текст : электронный.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (ACT) – для взрослых

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время	Очень часто	Иногда	Редко	Никогда
1	2	3	4	5

2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше 1 раза в день	1 раз в день	3-6 раз в неделю	1-2 раза в неделю	Ни разу
1	2	3	4	5

3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, стеснения в груди или боли в груди)?

4 и более ночей в неделю	2-3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1-2 раза в месяц	Ни разу
1	2	3	4	5

4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор?

3 раза в день и чаще	1-2 раза в день	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю и реже	Ни разу
1	2	3	4	5

5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

Совсем не удавалось	Плохо удавалось	В некоторой степени удавалось	Хорошо удавалось	Полностью удавалось
1	2	3	4	5

Результат: 25 – Вы ПОЛНОСТЬЮ КОНТРОЛИРОВАЛИ астму за последние 4 недели. У Вас не было симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Регулярно консультируйтесь с врачом для поддержания хорошего состояния здоровья.

Результат: от 20 до 24 – за последние 4 недели Вы ХОРОШО КОНТРОЛИРОВАЛИ астму, но НЕ ПОЛНОСТЬЮ. Ваш врач может помочь Вам добиться полного контроля.

Результат: менее 20 – Вам НЕ УДАВАЛОСЬ КОНТРОЛИРОВАТЬ астму. Ваш врач может посоветовать Вам, какие меры нужно принять, чтобы добиться улучшения контроля над Вашим заболеванием.

Тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (ACT) - для детей

ТЕСТ по контролю над астмой у ДЕТЕЙ

Попросите своего ребенка ответить на следующие вопросы.

Вопрос	0	1	2	3	Баллы
1. Как у тебя дела с астмой сегодня?	Очень плохо	Плохо	Хорошо	Очень хорошо	
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?	Очень сильно, в основном не могу делать то, что мне хочется	Мешает, а это меня расстраивает	Немного мешает, но это ничего	Не мешает	
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?	Да, все время	Да, часто	Да, иногда	Нет, никогда	
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?	Да, все время	Да, часто	Да, иногда	Нет, никогда	

На следующие вопросы ответить самостоятельно, без участия ребенка.

5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?	5	Ни разу	4	1-3 дня	3	4-10 дней	2	11-16 дней	1	19-24 дня	0	Каждый день
6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?	5	Ни разу	4	1-3 дня	3	4-10 дней	2	11-16 дней	1	19-24 дня	0	Каждый день
7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?	5	Ни разу	4	1-3 дня	3	4-10 дней	2	11-16 дней	1	19-24 дня	0	Каждый день

ИТОГО:

На первые четыре вопроса (с 1-го по 4-ый) ребенок отвечает самостоятельно. Если ребенку трудно самостоятельно прочитать или понять вопрос, взрослый может ему помочь, но ответ ребенок должен выбрать сам.

На оставшиеся три вопроса (с 5-го по 7-ой) отвечает родитель, при этом ответы ребенка не должны влиять на ответы взрослого.

Результаты:

19 и меньше: если Ваш ребенок набрал 19 баллов и меньше, это может означать, что его астма контролируется недостаточно эффективно. Необходимо обсудить результаты теста с лечащим врачом Вашего ребенка и внести изменения в план лечения.

20 и больше: если Ваш ребенок набрал 20 баллов и больше, возможно, его астму удается эффективно контролировать. Однако при оценке контроля астмы лечащий врач может принимать и другие факторы.

Регулярно проходите с ребенком тест по контролю над астмой у детей, вне зависимости от того, как он себя чувствует. Продолжайте регулярно водить ребенка к врачу, чтобы быть уверенным в том, что астма ребенка лечится максимально эффективно.

Приложение 3

Вопросник по оценке контроля симптомов астмы - Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5)

В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?

Балл

0	Никогда	1	Очень редко	2	Редко	3	Несколько раз	4	Много раз	5	Очень много раз	6	Не мог(-ла) спать из-за астмы
---	---------	---	-------------	---	-------	---	---------------	---	-----------	---	-----------------	---	-------------------------------

В среднем, насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?

0	Симптомов не было	1	Очень слабые симптомы	2	Слабые симптомы	3	Умеренные симптомы	4	Довольно сильные симптомы	5	Сильные симптомы	6	Очень сильные симптомы
---	-------------------	---	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------	---	---------------------------	---	------------------	---	------------------------

В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?

0	Совсем не ограничен(-а)	1	Чуть-чуть ограничен(-а)	2	Немного ограничен(-а)	3	Умеренно ограничен(-а)	4	Очень ограничен(-а)	5	Чрезвычайно ограничен(-а)	6	Полностью ограничен(-а)
---	-------------------------	---	-------------------------	---	-----------------------	---	------------------------	---	---------------------	---	---------------------------	---	-------------------------

В целом, какую часть времени в течение последней недели Вас были хрипы в груди?

0	Одышки не было	1	Очень небольшая	2	Небольшая	3	Умеренная	4	Довольно сильная	5	Сильная	6	Очень сильная
---	----------------	---	-----------------	---	-----------	---	-----------	---	------------------	---	---------	---	---------------

В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?

0	Никогда	1	Очень редко	2	Редко	3	Иногда	4	Значительную часть времени	5	Подавляющую часть времени	6	Все время
---	---------	---	-------------	---	-------	---	--------	---	----------------------------	---	---------------------------	---	-----------

После ответа пациентом на все вопросы следует сложить все баллы и разделить полученную сумму на 5.

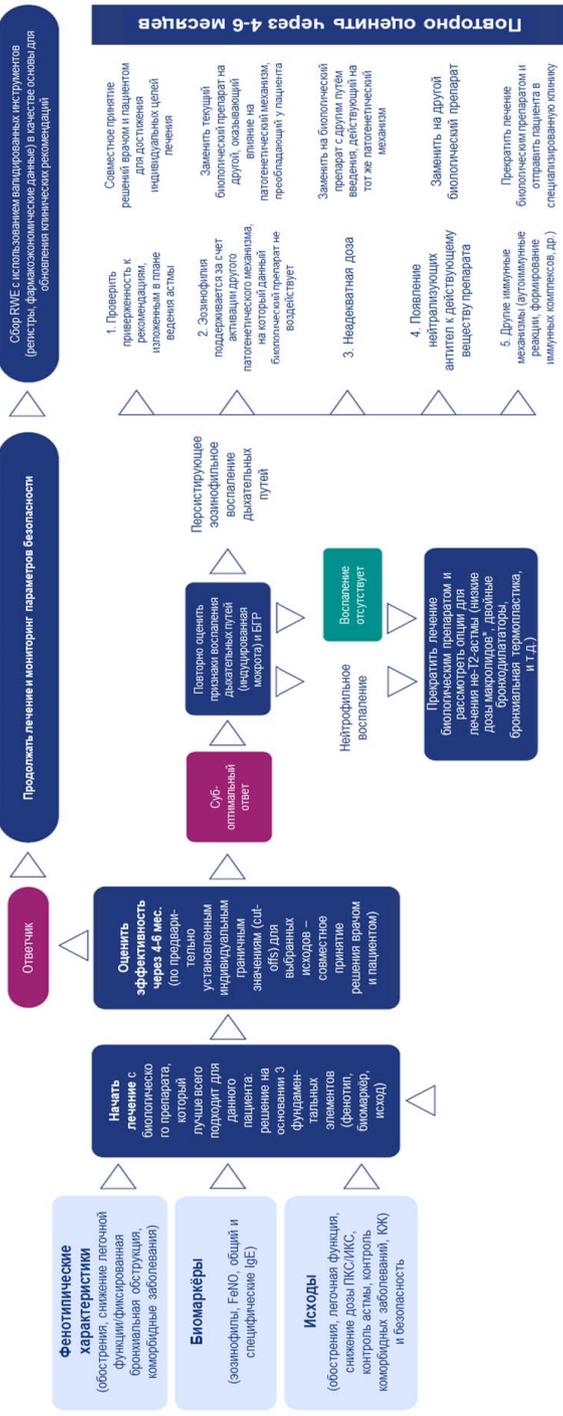
Результат:

- 1,5 баллов – отсутствие контроля БА;
- 0,75-1,5 балла – частично контролируемая БА;
- < 0,5 баллов – контролируемая БА

Приложение 4

Алгоритм принятия клинических решений по назначению биологической терапии и последующего наблюдения пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (рекомендации E.AACI 2020)

Предполагается, что диагноз тяжелой астмы был подтвержден в соответствии с текущими рекомендациями (GINA 2020, ERS / ATS), все сопутствующие заболевания и факторы, влияющие на контроль астмы, были учтены, и у пациентов все еще сохраняются симптомы, несмотря на лечение высокими дозами базисных препаратов или ухудшение течения астмы при попытке уменьшить объем терапии



FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПКС – пероральные кортикостероиды; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; QoL – качество жизни; БГР – бронхиальная гиперреактивность; RWE (Real World Evidence) – доказательства, полученные в условиях рутинной клинической практики; *применение вне зарегистрированных показаний (off-label) для антибиотиков из группы макролидов

Приложение 5

Приложение № 6
к приказу Министерства здравоохранения
Свердловской области

От 28.08.2020 г. № 1670

**Территориальный регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающихся в
применении генно-инженерных биологических препаратов (Свердловская область)**

Фамилия, имя, отчество пациента _____

Дата рождения _____ Телефон _____ E-mail: _____

Место жительства (по прописке/фактическое) _____

Род занятий, профессия _____

СНИЛС _____ Страховой полис ОМС _____

Группа инвалидности _____ Дата визита _____ Дата следующего визита _____

Медицинская организация (МО), в которой наблюдается пациент _____

Аллергологический анамнез _____

Контакт с аллергенами _____

Элиминация аллергенов/триггеров (да/нет, эффект элиминации) _____

Курение, в том числе пассивное (количество пачка-лет) _____ Дата отказа _____

Профессиональная вредность (вид, длительность экспозиции) _____

Лекарственная непереносимость _____

Регистрация нежелательного явления _____

Текущий объем терапии _____

Техника ингаляций, приверженность терапии _____

ГКС-зависимость (указать поддерживающую дозу, продолжительность приема) _____

Применение моноклональных антител (дата, МНН и продолжительность лечения) _____

Аллерген-специфическая иммунотерапия (указать лечебные аллергены, схему АСИТ и эффективность) _____

Фадиатоп _____ Общий IgE _____ дата _____ Масса тела _____

Импносар (специфические IgE) _____ дата _____

Кожные тесты с аллергенами _____ дата _____

Общий анализ крови _____ мочи _____ дата _____

ЭКГ _____ дата _____

Рентгенография (КТ) ОГК _____ дата _____

Костная денситометрия _____

ОФВ1 _____ ФЖЕЛ _____ ОФВ1/ФЖЕЛ _____ БДТ _____ Дата _____

Клинический диагноз: фенотип _____ степень тяжести _____

степень терапии _____ уровень контроля _____ сенсibilизация/аллергия _____

Код основного диагноза по МКБ-10 _____

Сопутствующая профильная патология: аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз, атопический дерматит, хр. риносинусит, полипоз носа и т.п. _____

Сопутствующая прочая патология _____

План ведения пациента _____

Технология: дневной стационар, круглосуточный стационар, режим ожидания _____

Код КСГ _____ МНН генно-инженерного препарата (ГИП) _____

Торговое наименование ГИП _____

Доза ГИП на один случай, мг _____ Дата начала лечения ГИП _____

Дата окончания лечения ГИП _____ Нежелательное побочное действие ГИП, регистрация _____

МО, в котором будет проводиться лечение ГИП (наименование и код МО) _____

Эффективность лечения ГИП: абсолютное число эозинофилов крови и/или мокроты до лечения _____ после лечения _____

ОФВ1: до _____ после лечения _____ АСТ/АСQ5 до _____ после лечения _____

Дата включения в регистр _____ дата исключения из регистра _____

Комментарии _____

Подписано в печать 12.03.2021. Формат 90×60 1/16.

Усл. печ. л. 6,1. Уч.-изд. л. 6,7

Бумага офсетная. Тираж 500 экз. Заказ № 50.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ

620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4

Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-90-13

Факс: +7 (343) 358-93-06

E-mail: press-urfu@mail.ru

<http://print.urfu.ru>