

## Бронхообструктивні захворювання: від стандартних підходів до персоніфікованої медицини

16 жовтня 2015 р. у Києві, в готелі «Хілтон», відбулася Науково-практична конференція «Бронхіальна астма на тлі супутньої патології. Особливості перебігу, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії, первинна та вторинна профілактика» (IX Національний Астма-Конгрес). Захід проходив за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України, Асоціації спеціалістів з проблем бронхіальної астми та алергії України.



Відкриваючи Конгрес, **Юрій Фещенко**, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського

НАМН України», зазначив, що необхідність проведення заходу зумовлена високою актуальністю проблеми бронхообструктивних захворювань легень, на яку вже не перший рік звертає увагу Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Також він зазначив, що з'явився новий документ — Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma — GINA) 2015, на основі якого можна більш ефективно лікувати різні групи хворих на бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

ВООЗ на сьогодні розглядає БА як компонент єдиної проблеми — комунікабельної, або неінфекційної патології, до якої також відносяться інші хронічні респіраторні захворювання, серцево-судинні, онкологічні захворювання та цукровий діабет. Вони є довготривалими і зазвичай повільнопрогресуючими. Близька половина пацієнтів із БА не можуть досягти або довгостроково підтримувати контроль над захворюванням.

Раніше було прийнято вважати, що некоммунікбельні захворювання мають свої фактори ризику, етіологію, патогенез і зумовлені окремими генами. Сучасні дослідження демонструють наявність перехрещення в модулях, відповідальних за запальні, проліферативні та обмінні порушення, що пояснює розвиток поєднаної хронічної патології у окремого хворого. Це дуже важливо враховувати при веденні хворих на БА та ХОЗЛ. При ХОЗЛ поєднану патологію виявляють у майже 90% випадків, а у 50% пацієнтів додатково діагностують  $\geq 4$  захворювань, що пов'язано з віком. При БА супутню патологію відзначають рідше, оскільки зазвичай в епідеміологічні

дослідження включають населення усіх вікових груп. У дорослих і пацієнтів літнього віку з БА найчастіше супутні захворювання — артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, депресія, артрит. Тому БА та ХОЗЛ необхідно оцінювати як компонент складної поліморбідності та застосовувати системний підхід до пацієнтів, щоб виключити фрагментацію медичної допомоги.

Все частіше в останні роки йде мова про те, що БА — не єдиний і гомогенний діагноз, а клінічний синдром, гетерогенний за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення. Гетерогенна природа БА підкреслюється у Настанові GINA 2015 у новому визначенні захворювання, а в клінічну практику все активніше впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування.

Для визначення фенотипів БА використовують два основних підходи: оцінку клініко-біологічних параметрів і кластерний аналіз. Перший метод використовується досить давно і визначає клінічні, етіологічні та біологічні фенотипи БА. Наприклад, біологічні фенотипи відображають тип запалення дихальних шляхів: еозинофільний, нейтрофільний або гранулоцитарний. Кластерний аналіз — це статистичний метод, який передбачає розподіл об'єктів на більш-менш однорідні групи — так звані кластери. Цей метод дозволив виділити 5 кластерів БА у дорослих і 4 — у дітей. Для того щоб віднести пацієнта до будь-якого кластеру і вибрати відповідну схему терапії, адекватні дози препаратів, необхідно оцінити не тільки клінічні, а й біологічні параметри. З цієї метою необхідно ширше використовувати так звані біомаркери БА. Серед них слід зазначити вміст оксиду азоту в повітрі, що видихається, визначення клітин запалення в індукованому мокротинні, рівень еозинофілів та імуноглобуліну (Ig) A у сироватці крові. Відносно новим біомаркером еозинофільного запалення є періостин — компонент позаклітинного матриксу, що виділяється фібробластами дихальних шляхів у відповідь на дію інтерлейкіну (ІЛ)-13 і -4. Наступним кроком у фенотипуванні БА є визначення метаболітів у видиху і ДНК-тестування зразка крові.

Проведені численні дослідження показали, що у пацієнтів з БА еозинофілія крові — найбільш чіткий предиктор еозинофільної мокротиння — може успішно застосовуватися для індивідуального відбору терапії та ведення хвороби.

Еозинофільне запалення є домінуючим при БА. Алергічна БА з еозинофілією та з раннім початком стартує в дитинстві під впливом алергенів. Вона часто поєднується з atopічним дерматитом і алергічним ринітом, пов'язана з активацією Т-хелперів та ІЛ-4, -5, -13, призводить до підвищення рівня IgA.

БА з неалергічною еозинофілією, з пізнім початком, основними тригерами якої є полутанти, мікроби, глікопептиди та оксидативний стрес, розвивається у дорослих. Вона часто поєднується з хронічним синуситом, назальними поліпами, перебіг її більш тяжкий, призводить до гіперсекреції еозинофілів антигеннезалежним шляхом за посередництвом ІЛ-17. Цей фенотип БА добре відповідає на інгаляційні кортикостероїди. Також при ньому добре спрацюють нові імунобіологічні препарати, спрямовані на ІЛ-5 та -13.

Нейтрофільне запалення пов'язане з більш тяжким перебігом захворювання та ймовірністю гормонорезистентності. Кількість нейтрофільних гранулоцитів корелює з бронхообструкцією, збільшується при ініціації та закінченні гострих атак БА. Доведена роль активації Т-хелперів, збільшення кількості ІЛ-17, -22 в альвеолярній рідині у прискореному розвитку гіпертрофії залоз, нейтрофільному запаленні та фіброзному змінюванні бронхів.

Весь арсенал діагностичних досліджень і фенотипування проводиться для однієї мети — успішного лікування пацієнтів, нормалізації показників якості їхнього життя.

Оскільки запалення при БА розвивається рано, то за відсутності базисної протизапальної терапії воно постійно поступово прогресує. Переконавши доведено, що раннє застосування інгаляційних кортикостероїдів зумовлює поліпшення функції легень, знижує ризик загострення БА та пов'язаних із ним днів госпіталізації. Тому застосування інгаляційних кортикостероїдів вже на самих ранніх стадіях за-



хворювання, при легкому перебігу БА обґрунтовано, низькі дози призначають вже на першій сходинці лікування.

Терапія інгаляційними кортикостероїдами в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії залишається наріжним каменем у лікуванні пацієнтів із БА, починаючи з третьої сходинки. На сьогодні в Україні зареєстровано й інтенсивно застосовують комбінації будесонід/формотерол, флутиказон/салметерол. Ці препарати продовжують залишатися кращим вибором для базисної терапії тяжкої та середнього ступеня тяжкості БА.

Запропонована в останні роки стратегія SMART (single maintenance and reliever therapy), що допускає застосування комбінації будесонід/формотерол в єдиному інгаляторі як для базисної, так і для швидкодіючої терапії, знайшла продовження в рекомендаціях GINA останніх років. Терапія SMART знижує ризик виникнення загострень і забезпечує зівставний рівень контролю БА при застосуванні кортикостероїдів у нижчих дозах, ніж за стандартними схемами. Посилення протизапальної терапії за допомогою цієї стратегії на самих ранніх етапах розвитку загострення дозволяє запобігти його прогресуванню.

Цього року арсенал препаратів для лікування пацієнтів із БА поповнив антихолінергічний бронхолітик тривалої дії тіотропію бромід, який протягом багатьох років застосовують для лікування при ХОЗЛ. Можливість його застосування при БА зумовлена численними дослідженнями. На сьогодні тіотропію бромід вже схвалено для застосування у пацієнтів з БА Європейським медичним агентством (EMA) та Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) США. Його також внесено у Міжнародні рекомендації GINA 2015 як засіб для допоміжної терапії у дорослих пацієнтів на четвертій та п'ятій сходинках.

Повертаючись до теми фенотипів БА, Ю. Фещенко наголосив на необхідності визначити, що поряд із лікуванням тіотропію бромідом при тяжкій БА, обґрунтованим є його застосування при БА, поєднаній із частими нічними симптомами, ожирін-

ням, синдромом обструктивного апноє і апное уві сні, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

При тяжкій БА, що не контролюється, починаючи з четвертої сходинки та за наявності атопії, препаратом першого вибору є омалізумаб. І хоча не всі хворі з атопією відповідають на застосування цього препарату, призначення його у показаних випадках дозволяє досягти і підтримувати контроль захворювання без застосування системних кортикостероїдів. Якщо ж пацієнт отримує пероральні кортикостероїди у довгостроковій базисній терапії, омалізумаб дозволяє значно знизити дозу або повністю відмовитися від їх прийому без втрати контролю захворювання.

Тяжкість БА оцінюється ретроспективно за характером терапії, необхідної для контролю та зменшення вираженості загострення, зазвичай після декількох місяців лікування.

Тяжка БА — захворювання, яке потребує призначення для досягнення контролю інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах у комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, або таке, що залишається тривало неконтрольованим, незважаючи на зазначену терапію. GINA пропонує практичний підхід до клінічного алгоритму визначення відмінностей між тяжкою неконтрольованою і тяжкою рефрактерною БА. Оскільки причиною відсутності контролю у 80% є некоректна техніка інгаляції, а у 50% — низька прихильність пацієнта до терапії, то вже в умовах первинної допомоги ці проблеми можуть бути усунуті. І лише після цього при подальшій відсутності контролю хворого необхідно направити до фахівця для комплексного дообстеження та підтвердження діагнозу.

Стандартний підхід до діагностики та призначення терапії не завжди забезпечує досягнення достатнього рівня контролю захворювання. Часто причина розвитку та прогресування тяжкої БА криється в недостатньому обстеженні пацієнта.

У разі відсутності успіху терапії після дообстеження пацієнта протягом 3 міс його необхідно проконсультувати у спеціалізованому центрі з метою визначення фено-

типу БА. Такий персоналізований підхід дозволяє призначити цільову, фенотип-зумовлену терапію захворювання.

Далі доповідач нагадав, що у світі приблизно кожна 12-та людина хворіє на БА або ХОЗЛ. І якщо раніше ці дві нозології позиціювалися як два різних захворювання, то на сьогодні загальновізнано, що вони неоднорідні й часто перетинаються, і для таких пацієнтів введено поняття астма-ХОЗЛ-перехресний синдром (Asthma-COPD Overlap Syndrome — ACOS). Цей синдром відзначають у 15–45% пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями, його поширеність підвищується з віком. Діагностика ACOS складна і продовжує залишатися суб'єктивною, відповідно, потребує більшої уваги з боку фахівців. На сьогодні, на жаль, відсутні дані високого ступеня доказовості щодо ефективності й безпеки лікування пацієнтів із ACOS.

Завершуючи виступ, Ю. Фещенко зазначив, що стає все очевиднішою необхідність багатфакторного, різновекторного підходу до обстеження та лікування пацієнтів із різними фенотипами БА. Майбутнє — за персоналізованою медициною, де на перший план вийде індивідуальний підхід до пацієнта, що дозволить значно підвищити ефективність терапії та запобігти розвитку захворювання, мінімізувати побічні ефекти.

Також протягом Конгресу представлено доповіді з широкого кола питань щодо ведення БА, ХОЗЛ та супутньої патології, зокрема алергічного риніту у дітей та дорослих, відбувся обмін досвідом щодо застосування різних препаратів, передбачених уніфікованими клінічними протоколами стосовно ведення БА та ХОЗЛ, обговорено організаційні та практичні моменти, з якими стикаються лікарі у своїй практиці.

Загалом зазначимо, що цей захід ще раз підтвердив актуальність питань діагностики і лікування бронхообструктивних захворювань в Україні та високу заінтересованість лікарів щодо нових світових підходів до ведення цих захворювань.

*Олександр Устїнов,  
фото автора і Максима Кудимця*