

УДК 616.248-036.8:616-06-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

ТРУДНАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМА: НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ

А.Ю.Крапошина^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Б.Кацер¹, О.В.Казмерчук¹, Ю.И.Абрамов¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение клинко-функциональных характеристик, особенностей фармакотерапии и уровня приверженности при тяжелой и трудной для лечения бронхиальной астмы в реальной клинической практике для оптимизации мероприятий патогенетической терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 143 пациента с диагнозом тяжелая бронхиальная астма. Пациенты были разделены на 2 группы: трудная для лечения бронхиальная астма и тяжелая бронхиальная астма. Методы обследования включали в себя: анамнестический метод, физикальный осмотр, заполнение опросника ACQ-5, АСТ, опросника Мориски-Грин, инструментальные (спирография с бронхолитиком). **Результаты.** Большую часть исследуемых составили пациенты, имеющие трудную для лечения астму (55%), в то время как пациенты с тяжелой астмой составили 45% от общего количества больных. Нами было отмечено, что пациенты 1-й группы чаще госпитализировались в связи с обострением заболевания. Значимых различий по клинко-функциональным показателям и по структуре сопутствующей патологии получено не было. Все пациенты получали объем базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени в соответствии с GINA 2022. Согласно результатам опросника Мориски-Грина отсутствие приверженности зарегистрировано в 79% случаев. Неправильная техника ингаляции среди пациентов 1-й группы регистрировалась в 32% случаев, в то время как неконтролируемое течение сопутствующей патологии выявлялось в трети (33%) случаев. Во 2-й группе 94% пациентов имели хотя бы один маркер Т2-воспаления. **Выводы.** Среди пациентов, имеющих неконтролируемое течение БА, истинно тяжелая бронхиальная астма подтвердилась в 45% случаев, трудная для контроля бронхиальная астма – в 55% случаев. Отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения БА. Для пациентов с трудной для лечения БА необходимо проведение мероприятий, направленных, прежде всего, на повышение приверженности к лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, патогенетическая терапия, приверженность терапии, техника ингаляции.

DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA: THE MOST SIGNIFICANT FACTORS IMPEDING CONTROL

A.Yu.Kraposhina^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, A.B.Katser¹, O.V.Kazmerchuk¹, Yu.I.Abramov¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Для цитирования:

Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.23–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

For citation:

Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):23–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The study of clinical and functional characteristics, features of pharmacotherapy and the level of adherence in severe and difficult-to-treat bronchial asthma in real clinical practice to optimize pathogenetic therapy measures. **Materials and methods.** 143 patients diagnosed with severe bronchial asthma were examined. Patients were divided into 2 groups: difficult-to-treat bronchial asthma and severe bronchial asthma. Examination methods included: anamnestic method, physical examination, filling out the ACQ-5 questionnaire, AST, the Morisky-Green questionnaire, instrumental (spirometry with bronchodilator), laboratory methods. **Results.** Most of the studied patients were patients with difficult-to-treat bronchial asthma (55%), while patients with severe bronchial asthma accounted for 45% of the total number of patients. We noted that patients of the 1st group were more often hospitalized due to an exacerbation of the disease. There were no significant differences in clinical and functional parameters and in the structure of comorbidity. All patients received the amount of basic therapy corresponding to stages 4 and 5 in accordance with GINA 2022. According to the results of the Morisky-Green questionnaire, lack of adherence was recorded in 79% of cases. Incorrect inhalation technique among patients of the 1st group was recorded in 32% of cases, while an uncontrolled course of concomitant pathology was detected in a third (33%) of cases. In group 2, 94% of patients had at least one marker of T2 inflammation. **Conclusions.** Among patients with difficult-to-treat asthma, truly severe bronchial asthma was confirmed in 45% of cases, bronchial asthma difficult-to-treat - in 55% of cases. Lack of adherence (79% of cases), uncontrolled course of comorbidity (33%), and incorrect inhalation technique (32% of cases) are the main factors hindering the achievement of control in the difficult-to-treat asthma group. For patients with difficult-to-treat asthma, it is necessary to take measures aimed primarily at improving adherence to treatment.

Key words: bronchial asthma, control, pathogenetic therapy, adherence, inhalation technique.

Возможности терапии бронхиальной астмы (БА) расширяются с каждым годом, и к настоящему времени накоплен большой терапевтический потенциал, позволяющий проводить успешное лечение с учетом гетерогенности заболевания. Однако, несмотря на значительные возможности фармакотерапии, контроля над БА достигают не более половины пациентов [1–3]. В группе с неконтролируемым течением встречаются как пациенты, имеющие тяжелую БА, так и пациенты, имеющие трудную для лечения астму. В реальной клинической практике принципиально важным является разграничение указанных понятий, так как отнесение к той или иной группе является определяющим фактором при выборе тактики ведения пациента [1, 2].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям тяжелая БА — это астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на терапию 4 или 5 ступени, или если для поддержания контроля необходим высокий объем базисной терапии [2]. Распространенность тяжелой БА оценивается в 3–10%, при этом около половины пациентов не достигают контроля над заболеванием. Это позволяет сделать вывод о том, что в большинстве случаев тяжелого течения БА можно выявить модифицируемые факторы, препятствующие достижению контроля [1, 3]. Однако, несмотря на четко разработанные критерии тяжелой БА, в реальной клинической практике разграничить тяжелую БА и трудную для лечения БА не всегда является простой задачей. Так, в исследовании Anna von Bülow et al. [4] показано, что треть пациентов не относилась к группе тяжелой БА, при этом пациенты имели сопутствующую патологию (депрессия, синдром обструктивного апноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и не принимали соответствующую терапию. В данном

исследовании продемонстрирована необходимость, с одной стороны, мультидисциплинарного подхода к лечению тяжелой БА, с другой стороны — регулярного длительного наблюдения за пациентом с тяжелой БА, позволяющего определить роль коморбидной патологии в течении астмы. С разработкой генно-инженерных биологических препаратов стал возможным болезнью-модифицирующий подход, однако высокая стоимость препаратов и высокая селективность их действия требует или обуславливает поиск четких критериев для начала таргетной терапии [5, 6].

В обзоре Marco Caminati et al. [7] анализируются детерминанты, препятствующие достижению контроля в зависимости от тяжести БА. Авторами показано, что приверженность к лечению в группе легкой и средней степени тяжести БА имеет наибольшее значение. Приверженность и техника ингаляции являются составляющими компонентами процесса лечения. Выбор оптимальной формы доставки, а также упрощение режима лечения ассоциировано с регулярным применением лекарства. Среди пациентов с тяжелой БА наряду с постоянным приемом базисных препаратов имеет большое значение наличие сопутствующей патологии. Кроме того, курение и ожирение могут выступать причиной формирования нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, перекрывая эозинофильное. Следовательно, эффективность противоэозинофильного лечения может быть затруднена сопутствующим нейтрофильным воспалением.

Важно также заметить, что не всегда отсутствие контроля над заболеванием зависит от пациента. Если для больных БА существует понятие приверженности терапии, то для врачей имеет значение приверженность к существующим рекомендациям. Так, в исследовании

Cloutier M. et al. [8] показано, что 50% врачей-пульмонологов и аллергологов не следуют международным рекомендациям: в частности, не обсуждают с пациентами план действий по лечению астмы и не проводят регулярную оценку техники ингаляции на приеме. Таким образом, определение детерминант, препятствующих достижению контроля, создает основу для разработки стратегии и тактики ведения пациентов с БА.

Целью нашей работы явилось изучение клинико-функциональных характеристик, особенностей фармакотерапии и уровня приверженности при тяжелой и трудной для лечения бронхиальной астме в реальной клинической практике для оптимизации мероприятий патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

Клиническое исследование проводилось на базе отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница». Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№110/2021 от 24 декабря 2021г.). Обследовано 143 пациента с диагнозом тяжелая бронхиальная астма. В соответствии с клинико-анамнестическими данными, пациенты были разделены на 2 группы: трудная для лечения БА (1-я группа) и тяжелая БА (2-я группа).

В 1-ю группу вошли 79 пациентов (55% от общего числа), среди которых 58 женщин (73%) и 21 мужчина (27%). Медиана возраста составила 60 [49; 65] лет. Во 2-ю группу включено 64 пациента (45%), среди которых 51 женщина (80%) и 13 мужчин (20%). Медиана возраста составила 58 [42; 64] лет.

В группу тяжелой БА вошли пациенты, не достигающие контроля, несмотря на регулярный прием базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени согласно GINA 2022, при соблюдении следующих критериев:

- правильная техника ингаляции;
- высокая приверженность к лечению;
- компенсированная сопутствующая патология.

Трудная для лечения астма диагностировалась при наличии хотя бы одного из следующих условий [9]:

- неадекватный объем терапии;
- неконтролируемое течение сопутствующей патологии;
- неправильная техника ингаляции;
- низкая приверженность к лечению;
- курение в настоящее время.

Критериями включения в исследование являлись следующие условия: неконтролируемое течение БА, диагноз «тяжелая БА» установленный, по крайней мере, за 12 месяцев до включения в исследование, возраст > 18 и < 70 лет, подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция (положительный бронходи-

латационный тест с приростом объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) $\geq 12\%$ и > 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, возможность адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: контролируемая БА, БА среднего тяжелого течения, злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, наличие цереброваскулярных заболеваний, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, беременные и кормящие грудью женщины, отказ пациента от участия в исследовании.

Методы обследования, используемые при проведении исследования, включали в себя: анамнестический метод, физикальный осмотр, заполнение опросника Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), Asthma Control Test (ACT), инструментальные (спирометрия с бронхолитиком), лабораторные методы. Контроль над симптомами оценивали с помощью опросника ACQ-5. Средний балл < 0,5 оценивался как контролируемая бронхиальная астма, 0,75-1,5 балла – частично контролируемая бронхиальная астма, $\geq 1,5$ баллов – как отсутствие контроля над БА. Отсутствие контроля по данным опросника ACT регистрировалось при сумме баллов менее 19. Приверженность к лечению оценивалась с помощью модифицированного опросника Мориски-Грин (MMAS-6), состоящего из 6 вопросов по доменам: "Приверженность", "Мотивация", "Осведомленность". Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к терапии. Пациенты, набравшие менее 4 баллов, определялись, как пациенты с низкой приверженностью. Количество баллов 0-1 свидетельствовало о низкой мотивации или низкой осведомленности, 2-3 балла – о высокой мотивации или высокой осведомленности [10].

Для изучения функции внешнего дыхания использовали аппарат общей плевтизографии «Erich Eger» (Германия). Исследование проводилось утром (9-10 часов утра), натощак, в комфортной одежде. Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Пациенты были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. Проба на обратимость бронхиальной обструкции, выполнялась согласно стандартам для проведения бронходилатационных тестов с 400 мкг сальбутамола, оценивалась через 15 минут и считалась положительной в случае увеличения $ОФВ_1$ более чем на 12% и 200 мл [11].

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) проводилось портативной тест-системой NO breath фирмы Bedfont Scientific Limited (Великобритания). В качестве единицы измерения FeNO данная тест-система использует миллиардную долю

концентрации – ppb. Ежедневно перед началом исследования в течение 60 секунд прибор автоматически осуществлял калибровку нуля.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США). Все количественные переменные не подчинялись нормальному закону распределения. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Определение различий между количественными признаками проводилось с помощью критерия Манна-Уитни с учетом отсутствия нормального распределения. Для определения различий по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки влияния различных факторов на изучаемые исходы использовался показатель отношения шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Отношение шансов рассчитывалось по формуле $ОШ = (ad)/(bc)$, где a и b – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; c и d – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОШ более 1,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2. Все респонденты имели неконтролируемое течение заболевания, частые дневные и ночные приступы, высокую потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), частые обострения за предшествующий год, хотя бы одно из которых привело к госпитализации. Отсутствие контроля над БА также подтверждалось и результатами опросников ACQ-5 и АСТ. В соответствии с вышеуказанными критериями большую часть исследуемых составили пациенты, имеющие трудную для лечения БА (55%) (1-я группа), в то время как пациенты с тяжелой БА составили 45% от общего количества больных (2-я группа). Нами не установлено значимых различий по выраженности клинических проявлений, однако было отмечено, что пациенты 1-й группы чаще госпитализировались в связи с обострением заболевания. Среди причин обострения заболевания в обеих группах регистрировалась вирусная инфекция (рис. 1). В тоже время в 40% случаев не удалось выявить причину обострения заболевания среди пациентов с тяжелой БА, что значимо было выше, чем среди пациентов 1-й группы.

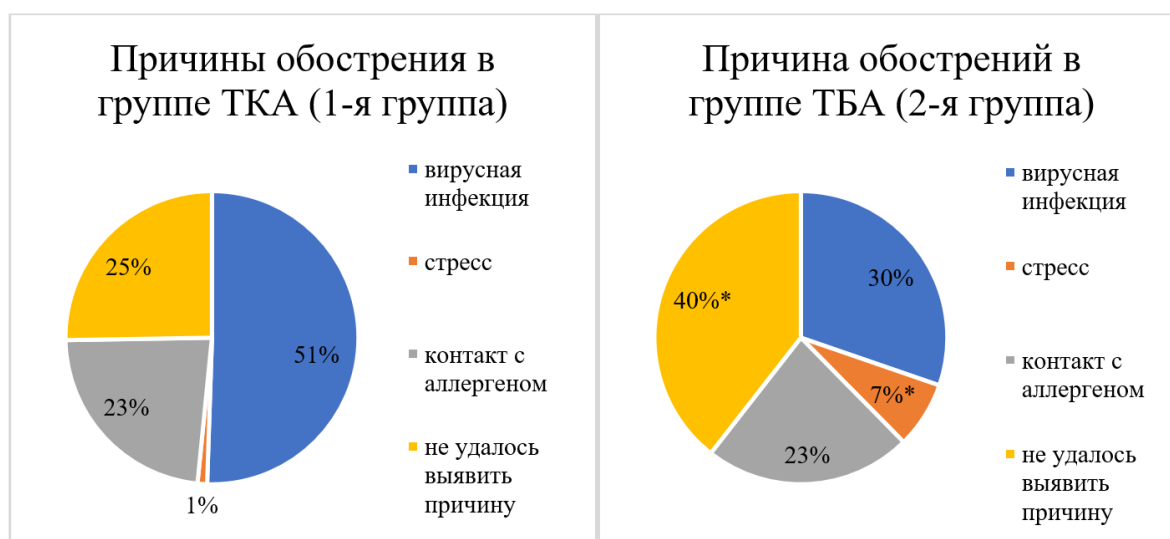


Рис. 1. Структура причин обострения бронхиальной астмы. Звездочкой (*) на диаграмме отмечена значимость межгрупповых различий ($p < 0,05$).

В структуре коморбидной патологии в обеих группах преобладали заболевания верхних дыхательных путей (аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит с полипами в носу), а также гипертоническая болезнь. Значимых различий между группами получено не было. Среди пациентов 1-й группы неконтролируемое течение сопутствующей патологии (патология верхних дыхательных путей, гипертоническая

болезнь I и II ст., сердечная недостаточность I, ПА, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)) регистрировалось в трети (33%) случаев. Среди них в 85% случаев наблюдалась патология верхних дыхательных путей (преимущественно аллергический ринит), у 8% больных ГЭРБ, у троих пациентов (12%) при дообследовании была диагностирована глистная инвазия (лямблиоз, описторхоз) (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		Трудная для лечения астма (n=79)	Тяжелая астма (n= 64)	Значимость различий
Пол Абс/%	Мужской	21/27%	13/20%	p=0,619
	Женский	58/73%	51/80%	p=0,847
Возраст, годы, Me[Q1;Q3]		60 [49;65]	58 [42;64]	p=0,813
Давность заболевания, годы, Me[Q1;Q3]		15 [9;25]	16 [8;23]	p=0,409
АСQ-5, балл, Me[Q1;Q3]		4[3,1;4,9]	3,7 [3;4,6]	p=0,619
ACT, балл, Me[Q1;Q3]		8[7;11]	8[7;12]	p=0,802
Прием системных глюкокортикостероидов (СГКС), Абс/%		4/5	4/6	p=0,940
Доза СГКС, мг Me[Q1;Q3]		15[12,5;20]	5[4,4;5,4]	p=0,032
Сопутствующая патология				
Аллергический ринит, Абс/%		43/54%	34/53%	p=0,955
Хронический полипозный риносинусит с полипами в носу, Абс/%		16/20%	18/28%	p=0,503
ГЭРБ, Абс/%		3/4%	2/3%	p=0,805
Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), Абс/%		12/15%	16/25%	p=0,320
Гипертоническая болезнь (1 и 2 ст.), Абс/%		51/65%	32/50%	p=0,442
Хроническая сердечная недостаточность (I, IIA), Абс/%		19/24%	13/20%	p=0,819

Примечание: здесь и далее p – значимость межгрупповых различий.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалось снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД): так, медиана ОФВ₁ составила 64% и 70% в 1-й и 2-й группе соответственно. Фиксированная обструкция дыхательных путей, определяемая как снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 после

бронхолитической пробы, была зарегистрирована в половине случаев среди пациентов 2-й группы и в 62% среди пациентов 1-й группы. Значимых различий между пациентами по показателям ФВД получено не было (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-функциональные показатели пациентов, включенных в исследование

Признак	Трудная для лечения астма (n=79) Me[Q1;Q3]	Тяжелая астма (n= 64) Me[Q1;Q3]	Значимость различий
Число дневных приступов удушья в день	5 [3;7]	4 [3;6]	p=0,951
Число ночных приступов удушья в день	2 [1;3]	2 [1;2]	p=0,175
Потребность в КДБА в сутки	7 [5;10]	6,5 [4;9]	p=0,598
Количество обострений за 12 месяцев	2 [1;3]	2 [1;3]	p=0,319
Показатели функции внешнего дыхания			
ОФВ ₁ , %от должного	64[47;81]	70[53;91]	p=0,068
ФЖЕЛ, % от должного	90[72;104]	92[81;103]	p=0,125
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до пробы	61 [56;71]	64 [55;72]	p=0,858
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ постбронходилатационный	67[60;74]	70 [63;75]	p=0,703

Согласно результатам опросника Мориски-Грина большинство пациентов в 1-й группе (79%) забывали принимать препараты, а также пропускали следующий прием лекарства при хорошем самочувствии. Важно отметить, что о долгосрочных преимуществах лечения

были информированы своим лечащим врачом только 42% пациентов (табл. 3). Таким образом, в структуре неприверженности в равной степени регистрировалось снижение по модулю как мотивации, так и осведомленности.

Таблица 3

Результаты оценки приверженности к базисной терапии согласно опроснику Мориски – Грина у больных трудной для лечения астмы

Вопрос	Количество положительных ответов (Абс/%)
забывали принять препараты	57/72%
невнимательны к часу приема лекарств	33/42%
пропускают при хорошем самочувствии	49/62%
пропускают следующий прием, если чувствуют себя хорошо	67/85%
информированы о долгосрочных преимуществах лечения	33/42%
забывают приобретать лекарства по рецептам	73/92%

Правильная техника ингаляции благоприятно влияет на прогноз заболевания и качество жизни пациентов независимо от типа устройства доставки, что подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору ингаляционного устройства. Наличие хотя бы одной критической ошибки при использовании устройства доставки лекарственного препарата повышает риск развития тяжелого обострения и госпитализации [12]. Неправильная техника ингаляции среди пациентов 1-й группы регистрировалась в 32% случаев. Таким образом, отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения бронхиальной астмы.

Нами проведен расчет факторов риска трудной для лечения бронхиальной астмы. Выявлены следующие факторы: низкая мотивация увеличивает риск трудной для лечения астмы в 2,21 раза (ДИ 1,12-4,33; $p < 0,05$) и низкая осведомленность в 1,99 раз (ДИ 1,02-3,9; $p < 0,05$). Учитывая низкую мотивацию и осведомленность пациентов, проведение мероприятий, направленных на повышение приверженности к лечению, является основной стратегией по достижению контроля над заболеванием в группе трудной для лечения бронхиальной астмы.

На базе отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» ведется регистр пациентов, имеющих тяжелое течение БА, что создает возможности для осуществления телемониторинга заболевания. Так, 1 раз в 3-6 месяцев, проводится обзвон пациентов, состоящих в регистре. В процессе беседы пациентам задаются вопросы в рамках опросников АСТ, АСQ-5 и, при необходимости, пациенты активно приглашаются на прием. В настоящее время накапли-

вается всё больше данных, свидетельствующих о возможности телемедицинских технологий повышать приверженность к лечению, улучшать контроль над заболеванием, а также влиять на качество жизни, причем наибольший интерес представляют интерактивные технологии, где возможна обратная связь с медицинским работником [13, 14].

Упрощение режима приема лекарственных препаратов также может способствовать повышению приверженности среди пациентов. Пациентам, имеющим высокую потребность в КДБА, был рекомендован прием препаратов в режиме MART-терапии (10 человек (13%)). На однократное использование препарата были переведены 10 пациентов (13%).

Известно, что техника ингаляции и приверженность являются тесно переплетенными понятиями: так, например, отсутствие ошибок при использовании ингаляционного устройства сводит к минимуму риск побочных эффектов и, следовательно, повышает приверженность [15]. Для всех пациентов, поступивших в отделение, проводилась коррекция техники ингаляции, а также, при необходимости, замена устройства доставки (среди пациентов с трудной для лечения бронхиальной астмы у 11 человек (14% случаев)). Все пациенты получали объем базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени в соответствии с GINA 2022 (табл. 4). Необходимость постоянного приема СГКС в качестве поддерживающей терапии отмечалась в 5% случаев в 1-й группе и в 6% случаев во 2-й группе пациентов. Тройная комбинация ингаляционные глюкокортикостероиды / длительнодействующие β_2 -агонисты / длительнодействующие антихолинергетики (ИГКС+ДДБА+ДДАХ) назначалась в 25% случаев в 1-й группе и в 27% во 2-й группе респондентов. Таким образом, у более половины пациентов на момент включения в исследования не был использован весь терапевтический потенциал. Повы-

шение дозы было у 7 человек (9%), а смена действующего вещества у 22 человек (28%). В качестве усиления базисной терапии назначались

антилейкотриеновые препараты (АЛТП) (для 1-й группы – 11 человек (14%)) или тиотропия бромид (29 человек (37% случаев) в 1-й группе).

Таблица 4

Объем терапии у пациентов с бронхиальной астмой, включенных в исследование

	Схема терапии	Количество человек, получающий терапию абс./%
Трудная для лечения БА (n=79)	ИГКС(ср)+ДДБА	35/44%
	ИГКС(выс)+ДДБА	23/29%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ	10/13%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ	5/6%
	ИГКС(ср)+ДДБА+АЛТП	1/1%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+АЛТП	1/1%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	1/1%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	3/4%
Тяжелая БА (n= 64)	ИГКС(ср)+ДДБА	41/64%
	ИГКС(выс)+ДДБА	4/6%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ	9/14%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ	1/2%
	ИГКС(ср)+ДДБА+АЛТП	3/5%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+АЛТП	2/3%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	2/3%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	2/3%

Таблица 5

Возможности оптимизации патогенетической терапии в группе тяжелой БА

	Предикторы положительного ответа	ГИБП
Тяжелая астма: пациенты, имеющие хотя бы 1 маркер Т2-воспаления и соответствующие критериям для начала терапии ГИБП (n= 33)	1) Аллергическая БА 2) Сопутствующие атопические заболевания 3) Уровень общего IgE 30-1500 кЕ/л 4) FeNO \geq 20ppb	Омализумаб (n=6)
	1) Сочетание БА и атопического дерматита 2) Высокая потребность в СГКС 3) Хронический полипозный риносинусит 4) FeNO \geq 25ppb	Дупилумаб (n=10)
	1) Эозинофилы крови \geq 150кл/мкл 2) Неаллергическая эозинофильная астма 3) Дебют во взрослом возрасте 4) ХРПС	Меполизумаб (n=4)
	1) Эозинофилы крови \geq 300кл/мкл 2) Неаллергическая эозинофильная астма 3) Дебют во взрослом возрасте 4) ХРПС	Бенрализумаб (n=13)

Среди вариантов интенсификации терапии во 2-й группе также можно выделить добавление АЛТП (14 человек/22%) или третьего контролирующего препарата (20 человек/31%). Эффективность тройной комбинации продемонстрирована в ряде исследований: так, в обзоре Lisa H.Y. Kim et al. продемонстрировано, что использование тройной комбинации ассоциировано со снижением риска тяжелых обострений и улучшением контроля над заболеванием в сравнении с двойной терапией [16]. Однако важно понимать, что высокий объем терапии ассоциирован с возникновением нежелательных эффектов: так существуют данные, свидетельствующие, что системная абсорбция высоких доз ИГКС эквивалентна системным эффектам низких доз СГКС [17].

В группе тяжелой БА определение патогенетических и молекулярных особенностей заболевания находит свое отражение в выделении фенотипов и эндотипов и является основой для обоснования необходимости усиления терапии генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В нашем исследовании 94% пациентов в группе тяжелой БА имели хотя бы один маркер Т2-воспаления из перечня: эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, FeNO ≥ 20 ppb, аллергическая астма [18]. Назначение ГИБП производилось в соответствии с наличием предикторов положительного ответа [6], данные представлены в таблице 5.

Заключение

Среди пациентов, имеющих неконтролируемое течение БА, истинно тяжелая бронхиальная астма подтвердилась в 45% случаев, трудная для лечения бронхиальная астма – в 55% случаев. Для пациентов обеих групп характерно неконтролируемое течение заболевания, высокая потребность в КДБА, частые обострения

за предшествующие 12 месяцев. Пациенты с трудной для лечения БА значимо чаще нуждались в госпитализации. Отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения БА. Для пациентов с трудной для лечения БА необходимо проведение мероприятий, направленных, прежде всего, на повышение приверженности к лечению. В этом безусловно важна роль первичной медико-санитарной помощи: участковых терапевтов, семейных врачей, которые наблюдают пациентов. В настоящее время в ведении пациентов с хроническими заболеваниями всё большее значение приобретают телемедицинские технологии, что создает потенциальные возможности дистанционного консультирования, как врачей, так и пациентов с целью улучшения контроля над заболеванием. Решение вопросов о интенсификации терапии пациентов с тяжелой БА с использованием биологических препаратов должно проводиться в референсных центрах, своевременно и обоснованно с учетом клинико-функциональных и патогенетических особенностей заболевания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2022). URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина А.Ю., Жуков Е.А., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №5. С. 47-52. EDN: SZSKHV.
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т.28, №3. С. 341–358. EDN: XWCRRZ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
4. von Bülow A., Backer V., Bodtger U., Søes-Petersen N.U., Vest S., I. Steffensen, Porsbjerg C. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma - Outcomes of a systematic assessment protocol // Respir. Med. 2018, Iss.145. P.41-47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.020>
5. Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба // Пульмонология. 2020. Т.30, №6. С. 822–830. EDN: KWDZJM. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830>
6. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Шульженко Л.В., Лещенко И.В., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Недашковская Н.Г., Бобрикова Е.Н., Демина Д.В. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа // Пульмонология. 2020. Т.30, №2. С.227–244. EDN: ZCONAB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>

7. Caminati M., Vaia R., Furci F., Guarnieri G., Senna G. Uncontrolled asthma: unmet needs in the management of patients // *J. Asthma Allergy*. 2021. Vol.3, Iss.14. P.457-466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
8. Cloutier M., Akinbami L., Salo P., Schatz M., Simoneau T., Wilkerson J.C., Diette G., Elward K.S., Fuhlbrigge A., Mazurek J.M., Feinstein L., Williams S., Zeldin D.C. Use of national asthma guidelines by allergists and pulmonologists: a national survey // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol.8, Iss.9. P.3011-3020.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.026>.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненасшева Н.М., Фассахов Р.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393-447. EDN: HZEHSI. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
10. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Санникова А.В. Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования. Эффективная фармакотерапия. 2022. Т.18, №44. С.26-32. EDN: CFVUQL. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>
11. Спирометрия: методическое руководство. Российское респираторное общество. М., 2021. 62 с. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1
12. Roche N., Aggarwal B., Boucot I., Mittal L., Martin A., Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review // *Respir. Med.* 2022. Vol.202. Article number: 106949. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>
13. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A Systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma // *Value Health*. 2021. Vol.24, Iss.2. P.291-302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>
14. Poowuttikul P., Seth D. New concepts and technological resources in patient education and asthma self-management // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol.59, Iss. 1. P.19-37. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08782-w>
15. Jahedi L., Downie S.R., Saini B., Chan H.K. Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017. Vol.30, Iss.1. P.42-52. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1287>
16. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2021. Vol.325, Iss.24. P.2466-2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>
17. Patel R., Naqvi S.A., Griffiths C., Bloom C.I. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review // *BMJ Open Respir. Res.* 2020. Vol.7, Iss.1. Article number: e000756. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000756>
18. GINA 2023. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A short GINA Guide for Health Professionals. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2022). Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N., Vakhtina A.Yu., Zhukov E.A., Ishchenko O.P., Zhegalov P.S. [Features of systemic inflammation, respiratory function and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian medical review* 2014; (5): 47-52 (in Russian).
3. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. [Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2018; 28 (3): 341-358 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
4. von Bülow A., Backer V., Boddiger U., Søes-Petersen N.U., Vest S., I. Steffensen, Porsbjerg C. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir. Med.* 2018; (145): 41-47. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
5. Novik G.A., Avdeev S.N., Solovkina Yu.V. [Bronchial asthma disease-modifying therapy: omalizumab site]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2020; 30(6): 822-830 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830>
6. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emel'yanov A.V., Belevskiy A.S., Il'ina N.I., Knyazheskaya N.P., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Demko I.V., Shul'zhenko L.V., Leshchenko I.V., Fassakhov R.S., Chernyak B.A., Nedashkovskaya N.G., Bobrikova E.N., Demina D.V. [Practical recommendations for the selection of an immunobiological drug for the treatment of severe bronchial asthma T2-endotype]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonol-*

ogy 2020; 30(2): 227–244 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.

7. Caminati M., Vaia R., Furci F., Guarnieri G., Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. *J. Asthma Allergy*. 2021; 3(14): 457–466. <https://doi.org/10.2147/JAA.S260604>

8. Cloutier M., Akinbami L., Salo P., Schatz M., Simoneau T., Wilkerson J.C., Diette G., Elward K.S., Fuhlbrigge A., Mazurek J.M., Feinstein L., Williams S., Zeldin D.C. Use of national asthma guidelines by allergists and pulmonologists: a national survey. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(9): 3011–3020.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.026>

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Astafeva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Bronchial asthma: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32(3): 393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

10. Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. [Role of adherence in achieving control of bronchial asthma in adolescents. Possible strategies and ways to improve them]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2022; 18(44): 26–32. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>

11. Spirometry: methodological guidance. Russian Respiratory Society. Moscow, 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1

12. Roche N., Aggarwal B., Boucot I., Mittal L., Martin A., Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review. *Respir. Med.* 2022; 202: 106949. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>.

13. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma. *Value Health*. 2021; 24(2): 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>

14. Poowuttikul P., Seth D. New concepts and technological resources in patient education and asthma self-management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59(1): 19–37. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08782-w>

15. Jahedi L., Downie S.R., Saini B., Chan H.K., Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique in asthma: how does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2017; 30(1): 42–52. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1287>

16. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325(24): 2466–2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>

17. Patel R., Naqvi S.A., Griffiths C., Bloom C.I. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000756. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000756>

18. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A short GINA Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>

Информация об авторах:

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelinamaria@inbox.ru

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последиplomного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru

Author information:

Angelina Y. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

Елена Альбертовна Собко, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: sobko29@mail.ru

Elena A. Sobko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Allergology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: sobko29@mail.ru

Анна Борисовна Кацер, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lesmotsfors@mail.ru

Anna B. Katser, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: lesmotsfors@mail.ru

Ольга Витальевна Казмерчук, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olguna24@mail.ru

Olga V. Kazmerchuk, Postgraduate student, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: olguna24@mail.ru

Юрий Игоревич Абрамов, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yuriyab1997@gmail.com

Yuri I. Abramov, Postgraduate student, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: yuriyab1997@gmail.com

*Поступила 27.11.2023
Принята к печати 20.02.2024*

*Received November 27, 2023
Accepted February 20, 2024*