

С. В. Зайков
**АЛЕРГІЧНИЙ ФЕНОТИП БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ:
НЮАНСИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, і яке може провокуватися різними факторами: алергенами, респіраторними інфекціями, психологічними факторами, професійними шкідливостями, фізичним навантаженням, забрудненням атмосфери і лікарськими засобами. В даний час виділяють декілька фенотипів БА: алергічна астма (АБА), неалергічна астма, астма з пізнім початком, астма з фіксованою бронхообструкцією, порушенням повітряного потоку, астма з ожирінням. Оскільки АБА відноситься до найбільш поширених фенотипів БА, то в рамках даної публікації зупинимося на підходах до діагностики та лікування цього фенотипу БА більш детально.

Алергічний фенотип астми найбільш легко розпізнається, часто починається в дитинстві і пов'язаний з минулим і/або сімейним анамнезом алергічних захворювань, таких як atopічний дерматит, алергічний риніт чи харчова або медикаментозна алергія. Пацієнти з цим фенотипом астми зазвичай добре реагують на лікування інгальційним кортикостероїдом (ІКС).

З метою діагностики АБА використовуються клініко-анамнестичний, фізикальний, функціональний методи, шкірні та лабораторні тести з алергенами, молекулярна алергодіагностика. Найбільш важливе значення в діагностиці АБА належить алергологічним методам дослідження, які призначати, виконувати та інтерпретувати їх результати мають саме лікарі-алергологи.

Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, вкрай важливо визначити асоційовані з астмою сенсibiliзуючі агенти і біологічні маркери астми, оскільки специфічні антитіла класу IgE до різних алергенних молекул і білкових родин асоційовані з різними симптомами і тяжкістю алергічних захворювань. Рання сенсibiliзація до алергенів передуює появі клінічної симптоматики і розвиток астми можна передбачити по IgE-реактивності до кількох алергенних молекул. При цьому вкрай важливо виявити біомаркери сенсibiliзації ще до маніфестації клінічних проявів захворювання, щоб запобігти молекулярному спредингу (розширенню спектру алергенів), розвитку і / або прогресуванню астми. Сьогодні можна виявити специфічні IgE до безлічі рекомбінантних або очищених нативних алергенів і визначити справжні тригери алергічних реакцій. Ефективно це можна зробити при використанні таких лабораторних підходів до специфічної алергодіагностики, як Phadiatop, ImmunoCAP, ImmunoCAP ISAC.

В якості етіологічних чинників розвитку та подальшого прогресування АБА, як правило, виступають цілорічні та сезонні інгальційні алергени. Цілорічні алергени частіше, ніж рослинний пилок, пов'язані з вираженою бронхіальною гіперреактивністю, що впливає на тяжкість і прогноз перебігу астми. Так, більше 80% дітей-астматиків сенсibiliзовані хоча б до одного цілорічного алергену. IgE-сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пилу, тарганів, гризунів, домашніх тварин (собак і кішок) і цвілі тісно пов'язана з розвитком астми. Причинно-значущі сезонні алергени відіграють дещо меншу роль у розвитку АБА. IgE до даних алергенних молекул пилку рослин, а також пліснявих грибів цікаві як біомаркери АБА в залежності від географічного розташування певних регіонів.

У лікарів різного фаху, які зустрічаються з пацієнтами з БА, часто виникає питання: кого з пацієнтів доцільно направити на консультацію до алерголога? Необхідність у застосуванні специфічних методів діагностики та імунотерапії з використанням алергенів, що насамперед відрізняє лікаря-алерголога від лікарів іншого фаху, виникає у наступних категорій пацієнтів:

- 1) особи дитячого та молодого дорослого віку з БА;
- 2) особи з нетривалим стажем БА;
- 3) особи з обтяженим особистим та родинним алергологічним анамнезом;
- 4) особи з наявністю інших супутніх АЗ (алергічний риніт, atopічний дерматит, медикаментозна, харчова, інсектна алергія тощо);
- 5) особи з сезонними загостреннями БА;
- 6) особи з раніше встановленою гіперчутливістю до інгальційних алергенів;
- 7) особи з БА при неможливості елімінації причинно-значущих алергенів;
- 8) особи з еозинофілією мокротиння, крові, високим рівнем загального сироваткового IgE;
- 9) особи з частково контрольованою та неконтрольованою БА, незважаючи на раціонально призначену базисну терапію та дотримання комплаєнсу;
- 10) особи з побічною дією фармакопрепаратів тощо.

Загальні принципи лікування пацієнтів з алергопатологією, до яких відноситься значна частина осіб з БА, включають: комплексність, етапність (усунення симптомів, базисна терапія, профілактика загострень, контроль над захворюванням), елімінацію алергенів (в міру можливості), раціональну фармакотерапію, алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ), здійснювану алергологом, проведення освітніх програм з пацієнтами та членами їх сімей. Раціональна фармакотерапія АБА повинна ґрунтуватися на проведенні протизапальної терапії, і, в першу чергу, з використанням ІКС і бета-2-агоністів тривалої дії (БАТД), які складають основу базисної терапії хворих на БА. Загальновідомо, що ІКС — це основа базисної терапії БА. Для кращих наслідків ІКС-вмісна

контролююча терапія повинна призначатися якомога швидше після встановлення діагнозу, тому що: 1) раннє призначення ІКС у пацієнтів з БА призводить до поліпшення функції легень у порівнянні з пацієнтами, у яких симптоми спостерігалися протягом 2-4 років; 2) пацієнти з загостренням, які не приймають ІКС базисно, мають більш виражене падіння функції легень, ніж ті, які приймають ІКС; 3) рекомендоване лікування низькими дозами ІКС навіть пацієнтам з рідкими симптомами для зниження ризику важких загострень; 4) повна відміна ІКС у дорослих пацієнтів не рекомендована через ризик розвитку загострень (рівень доказовості А). Так, після відміни ІКС втрата контролю над БА відбувається протягом найближчих тижнів або місяців.

Встановлено, що ІКС-вмісні препарати є найбільш ефективними для підтримуючої терапії БА у пацієнтів будь-якого віку. Періодичне короткострокове збільшення дози ІКС на 1-2 тижні може бути необхідним, наприклад під час вірусної інфекції або сезонного загострення БА. Це може бути ініційоване лікарем або безпосередньо пацієнтом в рамках письмового плану його лікування. Частині пацієнтів також може в разі необхідності проведена щоденна корекція терапії, наприклад, особам, яким була призначена комбінація будесонід / формотерол в якості підтримуючої терапії і «на вимогу». В таких випадках пацієнти корегують кількість інгаляцій «на вимогу» день у день на підставі своїх симптомів, при цьому продовжуючи базисну терапію в запропонованих дозах. Слід відзначити, що в Україні на даний час існує єдиний зареєстрований та доступний для пацієнтів препарат з показанням контролюючої терапії та для полегшення симптомів БА — Симбікорт Турбухалер.

Фахівцям добре відомі рекомендації GINA для пацієнтів із історією загострень на 3-4 кроці їх терапії. В таких ситуаціях комбінація низької дози ІКС/формотерол на вимогу та ІКС/формотерол для підтримуючої терапії (наприклад, Симбікорт Турбухалер в режимі SMART*) значно знижує ризик розвитку загострення при такому ж рівні контролю БА та нижчій дозі ІКС, в порівнянні з такою ж дозою підтримуючої терапії ІКС/БАТД або більш високою дозою ІКС (рівень доказовості А). Отже, низька доза ІКС/формотерол (будесонід/формотерол, наприклад, Симбікорт Турбухалер) стає переважним вибором для полегшення симптомів у пацієнтів з БА. При цьому низька доза ІКС/формотерол для полегшення симптомів не повинна використовуватися у пацієнтів, що застосовують ІКС/БАТД і з іншим БАТД.

Важливо підкреслити, що в Україні режим для ІКС/БАТД «підтримуюча терапія і на вимогу» зареєстрований тільки для препарату Симбікорт Турбухалер (режим SMART).

Слід відзначити, що АСІТ ні в якому разі не є альтернативою базисній фармакотерапії пацієнтів з БА, оскільки вони в комплексі здатні підвищити ефективність лікування хворих на астму, що неодноразово підкреслювалося у відповідних міжнародних та вітчизняних рекомендаціях, зокрема в керівництвах GINA (2020) ARIA (2017), хоча, на погляд багатьох фахівців, роль АСІТ в терапії пацієнтів з БА поки що невиправдано занижена.

Що ж пишеться в даних рекомендаціях у відношенні проведення АСІТ при БА? Так, в рекомендаціях GINA АСІТ може розглядатися при вираженій алергії (наприклад, при супутньому алергічному ринокон'юнктивіті). На сьогоднішній день є два підходи до проведення АСІТ: підшкірна і сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ). Більшість досліджень ефективності АСІТ проводилося при легкій астмі, а також було декілька порівняльних досліджень імунотерапії і фармакотерапії, а в якості стандартизованих кінцевих точок обиралися загострення астми.

Підшкірна АСІТ передбачає ідентифікацію та застосування клінічно значущих алергенів і введення їх екстрактів в дозах, які прогресивно збільшуються, з метою десенсибілізації і / або поліпшення переносимості алергенів при контакті з ними. Лікарі в Європі вважають за краще проводити АСІТ одним алергеном, тоді як в США лікарі часто застосовують комбінації алергенів. У пацієнтів з АБА застосування підшкірної АСІТ асоціюється зі зменшенням рахунку симптомів астми, потреби в препаратах, поліпшенням алерген-специфічної і неспецифічної гіперреактивності бронхів.

СЛІТ пропонується проводити у покроковому підході на кроці 3-4 (GINA) для пацієнтів підліткового та дорослого віку з БА та алергічним ринітом (АР), сенситизованих до кліщових алергенів, з субоптимальним контролем БА, незважаючи на прийом ІКС в дозах від низької до високої, тобто слід розглянути додавання СЛІТ до базисної терапії при показниках ОФВ₁ > 70% від належного.

А що вказується в рекомендаціях GINA у відношенні ефективності АСІТ при БА? Так, визначена помірна користь СЛІТ в системному огляді при БА у дорослих і дітей, але є сумніви щодо дизайну ряду досліджень. Є декілька досліджень порівняння СЛІТ з фармакотерапією БА. Так, недавнє дослідження СЛІТ у пацієнтів з БА з АР, зумовленими алергією до кліщів домашнього пилу, показали можливість незначного зменшення дози ІКС при проведенні СЛІТ високими дозами алергену. В іншому дослідженні у пацієнтів з частково контрольованою БА і АР, зумовленими алергією до кліщів домашнього пилу, СЛІТ в комбінації з низькими / помірними дозами ІКС збільшувала час до розвитку загострення астми при зменшенні дози ІКС.

Зверталася також увага на можливі побічні ефекти АСІТ. Побічні ефекти СЛІТ з інгаляційними алергенами — симптоми з боку ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту, а для підшкірної АСІТ — локальні реакції у місці введення алергенів, а також вкрай рідко виникнення анафілаксії та тяжкі загострення астми.

В останні роки будь-який метод лікування різноманітної патології оцінюється також з позиції фармакоеконіміки. При цьому потенційна користь від АСІТ, в порівнянні з фармакотерапією і елімінацією алергену, повинна оцінюватися з урахуванням ризиків розвитку небажаних побічних проявів АСІТ, незручності і вартості тривалого курсу лікування, включаючи мінімум 30-ти хвилинний період спостереження після кожної ін'єкції алергену (рівень доказовості D). При цьому АСІТ з позицій фармакоеконіміки виглядає, як мінімум, не гірше базисної терапії БА.



Рис. Порядок прийняття рішення щодо проведення АСІТ пацієнтам з БА (EAACI Guideline on Allergen Immunotherapy - allergic asthma, June 2017)

В рекомендаціях Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI, 2017) значно більше уваги приділяється використанню АСІТ в схемах лікування пацієнтів з БА. Так, результати мета-аналізу 98 рандомізованих контрольованих досліджень показують, що АСІТ при АБА дозволяє досягнути в короткостроковій перспективі істотного зниження вираженості симптомів астми і зниження використання лікарських засобів, а ефективність підшкірної АСІТ виявилася вищою, ніж СЛІТ. Є також докази того, що підшкірна АСІТ зменшує алерген-специфічну гіперреактивність дихальних шляхів і покращує якість життя пацієнтів. При цьому вплив АСІТ на контроль астми і профілактику її загострень потребує подальших досліджень. Системні побічні ефекти при проведенні підшкірної АСІТ і особливо СЛІТ відзначаються рідко, про фатальні реакції повідомлень немає взагалі. На підставі цього експерти роблять висновок про те, що АСІТ при АБА є перспективним методом лікування, але необхідні подальші дослідження економічної ефективності АСІТ, хоча показано, що СЛІТ є економічно вигідною, зокрема у Великобританії. Крім того, експерти сформулювали алгоритм прийняття рішення щодо проведення АСІТ пацієнтам з АБА, який представлений на рис.

Звичайно, що в умовах пандемії COVID-19 ведення пацієнтів з астмою має певні особливості, що знайшло

своє відображення у відповідних рекомендаціях, які коротко можна представити таким чином. Документи GINA-2020 та ARIA-2020 рекомендують продовження базисної терапії БА та АР під час пандемії COVID-19. Британське товариство алергології та клінічної імунології (BSACI) запропонувало конкретні рекомендації щодо коригування алергологічної допомоги у дітей та дорослих під час пандемії COVID-19. Також обговорюються особливості проведення АСІТ під час пандемії COVID-19, що відображено у відповідному документі EAACI (2020).

Висновки

1. Пацієнти з БА, особливо молодого віку та особи з супутніми АЗ, потребують консультації алерголога.
2. Для виявлення алергічного фенотипу БА необхідне проведення специфічної алергодіагностики за допомогою шкірних та лабораторних тестів з алергенами.
3. З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з алергічним фенотипом БА доцільно поєднувати базисну терапію з АСІТ причинно-значущими алергенами.
4. На даний час в рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з БА поки що приділяється недостатньо уваги АСІТ, яка вже має достатню доказову базу своєї ефективності та безпечності, в тому числі при алергічному фенотипі астми.