

# ФЕНОТИПИРОВАНИЕ АСТМЫ И АЛЬТЕРНАТИВЫ В ТЕРАПИИ

По данным ВОЗ, астма является сегодня одним из самых распространенных заболеваний в мире, охватив свыше 300 млн человек, и ее распространенность продолжает расти, особенно в развивающихся странах. Астма является сложным заболеванием, которое включает множество вариантов течения. В настоящее время очень большой интерес и дискуссию вызывает фенотипирование астмы.

## Ключевые слова:

бронхиальная астма  
фенотипирование  
ингаляционные глюкокортикостероиды  
длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты

**Ф**енотип болезни описывает клинически наблюдаемые характеристики заболевания вне прямой связи с пониманием патофизиологии. Эндотипы описывают субтипы заболевания, обусловленные определенным патогенетическим механизмом. При астме фенотипы описывают клинические и морфологические характеристики, а также уникальные реакции на лечение. Фенотипы клинически релевантны с точки зрения презентации триггеров и реакции на лечение, но необязательно связаны с патологическим механизмом, лежащим в основе. Эндотипы астмы, однако, описывают субтипы заболевания, основанные на клеточных и молекулярных механизмах, включающих реактивность структурных клеток.

Термин «фенотип» широко используют при астме, но все еще довольно неразборчиво. Широкое множество «клинически наблюдаемых характеристик» использовали, чтобы описать астматические фенотипы. Поэтому существует множество дефиниций для астматических фенотипов, многие из которых скорее связаны с различиями в симптомах и тяжести заболевания, а не с различиями механизмов, лежащих в их основе. Любое значимое фенотипирование требует правильного диагноза. Для постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии необходимо оценить:

- альтернативный диагноз;
- коморбидные заболевания;
- воздействие факторов окружающей среды (аллерген, табачный дым, другие загрязнители внутренней и внешней среды обитания и т. д.);
- слабая податливость лечению или неправильная техника ингалирования;
- психоэмоциональный профиль пациента (уровни понимания и психологической адаптации к заболеванию).

Астма может быть очень гетерогенной, в диапазоне от легкой до тяжелой или от интермиттирующей до персистирующей обструкции дыхательных путей. Разделение

астматической гетерогенности на хорошо охарактеризованные фенотипы оспаривается, поскольку отсутствуют специфические и обоснованные маркеры. Большинство из описанных фенотипирований астмы базируется на кросс-секциональных или ретроспективных данных, и существует немного проспективных, долгосрочных доказательств для использования ярлыка «фенотип». Многие фенотипы базировались на эпидемиологических данных, симптомах, атопическом статусе и т. д. Эти клинические фенотипы часто наслаиваются один на другой и могут меняться со временем.

Исторически астма подразделяется на два различных фенотипа, именуемых как астма, обусловленная внешними факторами, или экзогенная, и астма, обусловленная внутренними причинами, или эндогенная [1]. Оба фенотипа характеризуются эозинофильным воспалением. Аллергическая астма обостряется после вдыхания специфических аллергенов, и ее обычно рассматривают как более отвечающую на лечение, по сравнению с астмой, обусловленной внутренними причинами, где никаких экзогенных аллергенов выявить не удастся.

**Большинство из описанных фенотипирований астмы базируется на кросс-секциональных или ретроспективных данных, и существует немного проспективных, долгосрочных доказательств для использования ярлыка «фенотип»**

Патогенетические механизмы, описанные при астме, включают Th2-аллергическое и эозинофильное воспаление, респираторную гиперреактивность, нейроиммунные взаимодействия, бронхиальное и, возможно, легочное ремоделирование, а также изменения в респираторной секреции и ангиогенезе. Стероидная резистентность и сниженный ответ и/или токсичность, чувствительная к чрезмерному потреблению  $\beta_2$ -агонистов, также описаны как возможные фенотипы [2]. Свежие данные также указывают на вовлечение нейтрофилов, натуральных киллерных клеток (NK-клетки) и механизмов врожденного иммунитета [3].

Фенотип аллергической (экзогенной) астмы интенсивно изучается. Он обычно стартует в детстве и часто сопровождается аллергическим ринитом и/или атопиче-

ским дерматитом. Первоначальные симптомы обычно обусловлены воздействием аллергена, что ведет к усиленному аллергическому воспалению, которое во многих случаях может персистировать и прогрессировать даже при отсутствии аллергена. Гистологически аллергическая астма характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки эозинофилами, CD4+-клетками, тучными клетками, экспрессией высокоаффинных IgE-рецепторов на клетках воспаления и повреждением эпителия, гиперплазией бокаловидных клеток, утолщением ретикулярной базальной мембраны и гипертрофией гладкомышечных клеток.

Ключевой патогенетический механизм, лежащий в основе аллергической астмы, – это воспаление со сдвигом в направлении Th2, которое, однако, отчетливо проявляется лишь в присутствии аллергена или после его воздействия [4].

Неатопическая (эндогенная) астма (обусловленная внутренними причинами), как считается, имеет место примерно у 1/3 всех взрослых пациентов-астматиков [5]. Астма, обусловленная внутренними причинами, обычно начинается во второй половине жизни; она встречается преимущественно у женщин и часто протекает более тяжело по сравнению с atopической астмой. Весьма распространены хронический синусит, назальные полипы и чувствительность к аспирину.

Респираторное воспаление имеет схожие черты с аллергической астмой, а именно: повышенное число Т-хелперов 2-го типа, активацию тучных клеток и инфильтрацию эозинофилами, экспрессируются похожие медиаторы воспаления, включая Th2-цитокины и хемокины [6]. Т-клетки в бронхоальвеолярном лаваже при астме, обусловленной внутренними причинами, экспрессируют маркеры хронической активации, указывающие на текущую Т-клеточную стимуляцию, возможно, посредством эндогенного антигена.

Ключевые движущие силы воспаления при астме, обусловленной внутренними причинами, неизвестны. Аллергены не играют очевидной роли в развитии аллергического процесса в дыхательных путях.

***Ключевой патогенетический механизм, лежащий в основе аллергической астмы – это воспаление со сдвигом в направлении Th2, которое, однако, отчетливо проявляется лишь в присутствии аллергена или после его воздействия***

Вне зависимости от фенотипа бронхиальной астмы (БА) в основе заболевания лежит эозинофильное воспаление и обструкция дыхательных путей, и такие пациенты нуждаются в базисной терапии для достижения и поддержания контроля над заболеванием. Современные руководства рассматривают в качестве «золотого стандарта» терапии БА комбинацию ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды) и ДДБА (длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты). Комбинированные препараты назначают в

тех ситуациях, когда течение заболевания не контролируется стандартными дозами ИГКС, начиная с 3-й степени терапии по схеме GINA. Оказалось, что в подобных соединениях кортикостероид и пролонгированный  $\beta_2$ -агонист обладают комплементарным действием, и их клинический эффект существенно превышает таковой в случае монотерапии ИГКС или ДДБА.

***Вне зависимости от фенотипа бронхиальной астмы (БА) в основе заболевания лежит эозинофильное воспаление и обструкция дыхательных путей, и такие пациенты нуждаются в базисной терапии для достижения и поддержания контроля над заболеванием***

Безусловным преимуществом этих препаратов, особенно привлекающим пациентов, страдающих БА, является сочетание двух активно действующих субстанций в одном устройстве для ингаляций. Одной из таких фиксированных комбинаций является препарат, содержащий беклометазона дипропионат и формотерола фумарат.

Изначально считалось, что вклад периферического сопротивления в общее сопротивление легких минимален. Позднее было показано, что периферическое сопротивление составляет от 50 до 90% общего сопротивления как в здоровых легких, так и в легких больных хроническими обструктивными заболеваниями [7].

За периферическое сопротивление отвечают мелкие дыхательные пути, к которым относят бронхи с внутренним диаметром  $\leq 2$  мм (или окружностью базальной мембраны  $\leq 6$  мм). В стенке этих дыхательных путей нет хряща, но отмечается значительное количество гладких мышц. Они включают мембранозные и терминальные бронхиолы, которые являются воздухопроводящими структурами, и респираторные бронхиолы, имеющие в своей стенке альвеолы. Некоторые воспалительные и структурные изменения в дистальном отделе распространяются на периваскулярную область и перибронхиальные альвеолы, нарушая нормальное прикрепление альвеол. Это, вероятно, обуславливает функциональные нарушения на этом уровне – экспираторное закрытие дыхательных путей с формированием «воздушных ловушек» и снижение эластической отдачи легких.

В настоящее время активно разрабатываются ингаляционные устройства для улучшения доставки противовоспалительных препаратов на периферию легкого. С этим связана возможность улучшения результатов длительного лечения больных БА.

К основным типам систем доставки относятся: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. Достоинствами ДАИ является их удобство, портативность, быстрота обращения с ними, низкая стоимость.

В нескольких исследованиях была проведена оценка влияния ультрамелкодисперсного БДП на малые дыхательные пути. Повышение экспираторных потоковых

показателей было отмечено при добавлении ультрамелкодисперсного БДП к обычной дозе ИГКС у больных с плохо контролируемой БА [8], а также у больных БА, которым впервые в жизни был назначен ИГКС (им являлся БДП в виде ДАИ HFA). Кроме того, в одном из исследований, в котором для оценки плотности легких использовали компьютерную томографию, было показано, что выраженность воздушных ловушек была меньше при терапии ультрамелкодисперсным БДП по сравнению с БДП в виде ДАИ CFC [9]. В другом исследовании изучались последствия перевода больных БА с терапии традиционными ИГКС (БДП и флутиказона пропионат (ФП) в виде дозированных аэрозольных ингаляторов) на ультрамелкодисперсный БДП [10]. Несмотря на то что сравнивались различные ИГКС, данные этого исследования позволяют сделать вывод, что ультрамелкодисперсные препараты ИГКС способны положительно влиять на функциональные и воспалительные изменения малых ДП, которые адекватно не контролируются с помощью традиционных препаратов.

Можно предположить, что повышение депозиции ИГКС может быть связано с повышенным риском развития системных побочных эффектов, например, таких как супрессия продукции эндогенного кортизола, однако результаты проведенных клинических исследований не подтверждают повышенного риска развития системных эффектов при терапии ультрамелкодисперсным БДП [11].

Ультрамелкодисперсная фиксированная комбинация БДП/формотерол оказалась более эффективным пре-

паратом, чем БДП в виде ДАИ CFC, по влиянию на функциональные показатели, хотя суточные дозы БДП были в 2,5 раза меньше в группе комбинированной терапии [12, 13].

### **Ультрамелкодисперсные препараты ИГКС способны положительно влиять на функциональные и воспалительные изменения малых ДП, которые адекватно не контролируются с помощью традиционных препаратов**

Исследование G. Huchon et al., включавшее в себя 596 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, продемонстрировало, что ультрамелкодисперсная фиксированная комбинация БДП/формотерол позволяет добиться лучшего контроля над астмой по сравнению со свободной комбинацией неультрамелкодисперсными БДП и формотеролом [13]. Тяжелых обострений БА было достоверно меньше в группе фиксированной комбинации. В данном исследовании доза БДП в комбинации БДП/формотерол была также в 2,5 раза ниже, чем в препаратах сравнения.

Для улучшения достижения контроля над заболеванием и улучшения качества жизни наших пациентов, вне зависимости от фенотипа астмы, основными задачами клинициста является постановка правильного диагноза, объективная оценка состояния больного и подбор адекватной базисной терапии.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Walker C et al. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1992, 146: 109-115.
2. Walker C et al. T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and non-allergic asthma. *J Immunol.* 1991, 146: 1829-1835.
3. Duan QL et al. Regulatory haplotypes in ARG1 are associated with altered bronchodilator response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011, 183: 449-454.
4. Virchow JC et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, 151: 960-968.
5. Knudsen TB et al. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J. Asthma*, 2009, 46: 91-94.
6. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J*, 2009, 3: 198-206.
7. Chiesi Pharmaceutici SpA. Modulite®: the value of Chiesi's technology in the treatment of asthma and COPD (online). Available from URL: <http://www.chiesigroup.com> (Accessed 2006 May 25).
8. Thonggarm T, Silkoff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane 134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J. Asthma*, 2005, 42: 257-263.
9. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin section computed tomography. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 104: 258-267.
10. Ohbayashi H. One year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. *Respiration* 2007, 74: 146-153.
11. Van Schayck CP, Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. *Int. J. Clin. Pract.* 2004, 58: 678-688.
12. Bonnet Gonod F, Kottakis I, Ballabio M et al. Superior efficacy of a low daily dose of a new fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI compared to an increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study. *16th Annual Congress of the European Respiratory Society*, 2006, Sep. 2-6, Munich: 1237.
13. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir. Med.* 2009, 103: 41-49.