

Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы

Г.Р. Сергеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

А.В. Емельянов, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием, при котором выявляются различные фенотипы и эндотипы. Частота фенотипов и эндотипов ТБА среди российских пациентов изучена недостаточно.

Цель. Оценить частоту различных фенотипов и эндотипов ТБА по сравнению с БА легкой и средней тяжести течения.

Материалы и методы. В поперечное одномоментное исследование включены 643 амбулаторных пациента с БА легкой и средней степени тяжести и 314 больных ТБА в возрасте 18–90 лет. Исследование функции легких выполняли методом спирометрии (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания). Оценка чувствительности к ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и/или уровней специфических IgE в крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилуминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Контроль БА и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия.

Результаты. Аллергический фенотип при ТБА диагностирован реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести. У больных ТБА чаще, чем при нетяжелой БА, выявлялись аспириновая астма, гормонозависимая астма, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией (ФО) и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также астма с ожирением и поздним началом. У подавляющего числа больных ТБА имелось сочетание нескольких фенотипов, в среднем 3 фенотипа. Среди больных ТБА 94% имели хотя бы один маркер Т2-воспаления.

Выводы. Наиболее частыми фенотипами ТБА являются аллергический, с ФО, ожирением, а также с сопутствующей ХОБЛ. Встречаемость фенотипов при тяжелой астме отличается от БА легкой и среднетяжелого течения. Подавляющее большинство пациентов с ТБА имеют сочетание нескольких фенотипов. Наиболее часто при ТБА отмечается Т2-эндотип заболевания.

Ключевые слова: частота встречаемости, аллергический фенотип, тяжелая бронхиальная астма с ожирением, тяжелая бронхиальная астма с ХОБЛ, Т2 эндотип, реальная практика

Для цитирования: Сергеева ГР, Емельянов АВ. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;18(20):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-461>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Severe asthma phenotypes and endotypes

Galina R. Sergeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

Alexander V. Emelyanov, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Severe asthma is a heterogeneous disease with several phenotypes and endotypes. However, little is known about frequency of severe asthma phenotypes and endotypes in Russia.

Aim. To assess frequency of severe asthma phenotypes and endotypes compared with mild/moderate asthma.

Materials and methods. Cross-sectional single center study included 643 adult outpatients with mild/moderate asthma and 314 patients with severe asthma (SA) aged 18–90 years. Spirometry and bronchodilator reversibility testing were carried out. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescent analyzer (logan 4100, UK). Hypersensitivity to common inhalant allergen was assessed by skin prick and blood specific IgE level. Peripheral blood eosinophil counts were measured by automatic analyzer. Asthma control and asthma-related quality of life were assessed by using ACQ-5 and SGRQ.

Results. Allergic phenotype was more frequent in patients with mild/moderate asthma than in those with SA, but aspirin-induced asthma, steroid-dependent asthma, asthma with persistent airflow limitation and concomitant COPD, asthma with late onset and obesity were more frequent in SA. The majority of patients with SA had several phenotypes (mean 3 phenotypes) and at least one marker of T2-high endotype.

Conclusion. The most frequent phenotypes of SA were allergic, with persistent airflow limitation, with concomitant obesity and COPD. Occurrence of asthma phenotypes differed between patients with SA and mild/moderate asthma. The majority of SA patients have T2-endotype.

Keywords: frequency of occurrence, allergic phenotype, severe bronchial asthma with obesity, severe bronchial asthma with COPD, T2 endotype, real practice

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(20):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-461>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, что нашло отражение в его классификациях. Впервые классификация фенотипов астмы (экзогенная-аллергическая, эндогенная-неаллергическая) была предложена в 1918 г. американским клиницистом F.M. Rackeman, который отметил, что неаллергическая астма чаще встречается у взрослых и плохо поддается лечению. В нашей стране авторами первой классификации заболевания (атопическая, инфекционно-аллергическая астма) были А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 г. Это направление получило дальнейшее развитие в работах Г.Б. Федосеева и др. в 1977 г., выделивших 10 клинико-патогенетических вариантов болезни (атопический, инфекционно-зависимый, гормонозависимый, дисовариальный, аспириновый, нервно-психический и др.). В 2014 г. упоминание о фенотипах (аллергический, неаллергический, с фиксированной бронхиальной обструкцией, поздним началом, ожирением) впервые появилось в Глобальной инициативе по БА¹ и Российских клинических рекомендациях [1]. Под фенотипами БА понимаются возникающие в результате взаимодействия генов пациента с окружающей средой демографические, клинические и/или патофизиологические характеристики БА [2]. Эндотип заболевания определяется механизмом развития заболевания [3]. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов.

Данных о фенотипах, эндотипах и течении ТБА среди российских пациентов сравнительно немного. По данным Г.Б. Федосеева и др. [4] при тяжелом течении БА у одного больного выявлялось больше клинико-патогенетических вариантов (более 3), чем при астме легкой и средней тяжести. Наиболее часто у пациентов с ТБА встречались инфекционно-зависимый, атопический, нервно-психический и стероидозависимый варианты [4]. В национальном многоцентровом исследовании ТБА «НАБАТ», выполненном в 2004 г. в 7 городах России, было получено, что исходно ни у одного из включенных 515 пациентов с астмой не был достигнут контроль БА. Однако в данную работу не включались больные старше 60 лет, с фенотипом фиксированной бронхиальной обструкции (ФО) и сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), не был отражен возраст манифестации симптомов и статус курения [5]. В 2015 г. нами было показано преобладание аллергического фенотипа и наличие анамнеза курения более чем у половины больных ТБА [6]. ФО дыхательных путей (ДП) отмечалась у большинства больных тяжелой астмой [7]. Согласно данным российского регистра пациентов с ТБА (n = 4376), неконтролируемое течение болезни наблюдалось у 83,3% пациентов и у 53% больных было одно и более обострений БА за год. Среди пациентов с ТБА 69% имели аллергический фенотип и 8% являлись гормонозависимыми; только 10,6% всех пациентов получали генно-инженерную биологическую

терапию (ГИБТ) [8]. Следует отметить, что в данной работе были отражены не все фенотипы ТБА, данные об уровне FeNO имелись менее чем у 2% больных. У части пациентов количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) и функция легких оценивались уже на фоне проводимой биологической терапии. Авторами выявлена достаточно низкая частота активного курения (около 9%) и сопутствующей ХОБЛ (примерно 8,5%), а также аллергического ринита (АР) (23%).

В последние годы в лечении ТБА, контроля которой не удается достичь при назначении высоких доз ИГКС, используются иммунобиологические препараты. Для подбора эффективного лечения взрослых пациентов с астмой при помощи кластерного анализа в международном исследовании тяжелой БА (SARP) устойчиво выделялись, в частности, группы больных с (1) аллергической астмой с ранним дебютом, (2) аллергической астмой с ранним дебютом, которая впоследствии приобрела среднетяжелое и тяжелое течение, (3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом и (4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом [9]. Диагностика фенотипов и эндотипов ТБА важна для разработки персонализированной терапии. Вместе с тем, их частота в популяции российских пациентов изучена пока недостаточно.

Целью настоящей работы была оценка частоты различных фенотипов и эндотипов ТБА по сравнению с БА легкой и средней тяжести течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации было проведено одноцентровое поперечное одномоментное исследование, в которое включались взрослые пациенты с тяжелой астмой (n = 314) и с БА легкого (БАЛТ) и среднетяжелого (БАСТ) течения (n = 614) с января 2014 г. по январь 2022 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России.

Критериями включения являлись:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие диагноза бронхиальной астмы не менее 1 года;
- получение лечения в амбулаторных условиях;
- отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования;
- способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

- любое имеющееся заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или возможность пациента принимать участие в исследовании (терминальная сердечная недостаточность, тяжелые формы ИБС, тяжелые поражения печени, почек и др.);
- беременность, грудное вскармливание;
- любое изменение течения астмы, которое потребовало изменения объема терапии, использования оральных или парентеральных форм ГКС в период 30 дней до визита.

¹ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в том числе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях астмы (ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, госпитализации и/или курса СГКС более 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия астмы, включающая ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), антихолинэргические препараты длительного действия (АХДД), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТ), СГКС, генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсibilизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при выявлении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) ($>0,35$ kU) по меньшей мере на один из ингаляционных аллергенов. Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом иммунофлуоресценции (Immuno-Cap).

Контроль БА оценивался согласно русскоязычной версии вопросника ACQ-5 по контролю астмы (Е.Е. Juniper, 1999). Для оценки качества жизни (КЖ) обследованных пациентов применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ).

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой обратимости обструкции бронхов (прироста ОФВ₁ на 12% и 200 мл и более) и величины соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ через 15 мин. после ингаляции 400 мкг салбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). Уровень FeNO определялся на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan 4100 (Великобритания) согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS).

Уровень эозинофилов периферической крови оценивался на автоматическом гемоанализаторе. Критериями наличия Т2-воспаления считались ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и/или FeNO ≥ 20 ppb и/или аллергический генез астмы (GINA 2024*).

Компьютерно-томографическое (КТ) исследование легких проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при их сочетании.

С помощью проведенных клинико-функциональных, лабораторных методов и анализа заполненных вопросников и амбулаторных карт участников был уточнен диагноз астмы и степень ее тяжести, определены фенотипы ТБА и их сочетания. Диагностика фенотипов БА осуществлялась на основе федеральных клинических рекомендаций по бронхиальной астме 2021 г., международных согласительных документов (GINA, 2014–2024), а также классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова 1969 г. с дополнениями Г.Б. Федосеева 1984 г.

Все данные респондентов были внесены в единую базу данных. Для анализа использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика обследованных пациентов и их лечение приведены в *табл. 1* и *2*.

В *табл. 1* и *2* количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, уровни маркеров (IgE, ЭОЗ и FeNO) – в виде медианы и квартилей; качественные показатели – в виде частот.

Атопический статус при ТБА (65%) подтверждался значительно реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести (86%, $\chi^2 = 56,905$, $p < 0,001$) (*рис. 1*). В то же время у больных ТБА достоверно чаще, чем при нетяжелой БА, выявлялись следующие фенотипы: аспириновая астма (16 и 5%, $\chi^2 = 31,282$, $p < 0,001$), гормонозависимая астма (15 и 0%, $\chi^2 = 101,216$, $p < 0,001$), астма с ФО ДП (70 и 24%, $\chi^2 = 188,438$, $p < 0,001$) и сочетанием с ХОБЛ (27 и 2%, $\chi^2 = 144,009$, $p < 0,001$), а также астма с ожирением (32 и 23%, $\chi^2 = 8,954$, $p = 0,003$) и с поздним началом (53 и 43%, $\chi^2 = 7,691$, $p = 0,006$).

У подавляющего числа больных ТБА (94%) имелось сочетание нескольких фенотипов (аллергического и/или аспиринового, и/или гормонозависимого, и/или с ФО ДП, и/или с поздним началом, и/или с ожирением), в среднем 3 фенотипа.

АР наиболее часто сопутствовал нетяжелой БА, атопический дерматит в детстве и во взрослом возрасте – тяжелой астме. Атопический фенотип при ТБА встретился в 65% случаев, еще ниже частота атопии была при сочетании тяжелой астмы с ХОБЛ (50%, $p = 0,001$). Аспириновая астма чаще (в 16% случаев) встречалась при тяжелом течении болезни, чем при нетяжелом (5%, $p < 0,001$). Наличие лекарственной непереносимости к разным препаратам наиболее часто отмечалось больными при ТБА, реже – при астме легкого и среднетяжелого течения.

При атопической ТБА по сравнению с нетяжелой БА значительно чаще встречалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (87 и 79%, $p = 0,010$) и плесневым грибам (11 и 6%, $p = 0,040$). При наличии аллергии к пыльце не выявлено значимых различий между тяжелой и нетяжелой астмой в частоте выявленной гиперчувствительности к пыльце деревьев (67 и 72%, $p > 0,05$), злаковых (52 и 49%, $p > 0,05$) и сорных трав (24 и 29%, $p > 0,05$).

Профили биомаркеров Т2-воспаления при разных фенотипах ТБА представлены на *рис. 2*. Выявленные эндотипы ТБА отражены на *рис. 3*. Среди больных ТБА 94% имели хотя бы один маркер Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 20 ppb или гиперчувствительность к аллергенам), при нетяжелой БА такой эндотип выявлялся у 92% пациентов.

- **Таблица 1.** Характеристика обследованных пациентов с бронхиальной астмой (n = 957)
 ● **Table 1.** Characteristics of the examined patients with asthma (n = 957)

Признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	P ₁₋₂
n (мужчины, %)	643 (40)	314 (34)	0,074
Возраст, годы	45,7 ± 0,6	55,1 ± 0,7	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	27 ± 0,2	28 ± 0,4	0,025
Длительность БА, лет	11 ± 0,5	17 ± 0,8	<0,001
Обострения в течение предшествующего года, n	1,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	<0,001
Атопия, %	86	65	<0,001
Постоянный прием СГКС, %	0	15	<0,001
Анамнез курения, %	36	50	<0,001
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , % должного	85 ± 0,8	54 ± 1,1	<0,001
Постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 0,70, %	24	70	<0,001
Контроль астмы ACQ-5, средний балл	1,54 ± 0,05	2,58 ± 0,07	<0,001
Качество жизни SGRQ, общий балл	34 ± 1	49 ± 1	<0,001
Стойкая утрата трудоспособности, %	8	49	<0,001
IgE общий, МЕ/мл	142 (54–388) (n = 249)	195 (82–415) (n = 174)	0,087
IgE ≥ 30 МЕ/мл, %	88	88	0,879
IgE ≥ 100 МЕ/мл, %	59	69	0,030
ЭОЗ, кл/мкл	268 (148–490) (n = 433)	246 (130–480) (n = 275)	0,962
ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, %	75	69	0,118
ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл, %	46	46	0,923
FeNO, ppb	23 (13–41) (n = 425)	20 (11–45) (n = 192)	0,996
FeNO ≥ 20 ppb, %	58	51	0,079

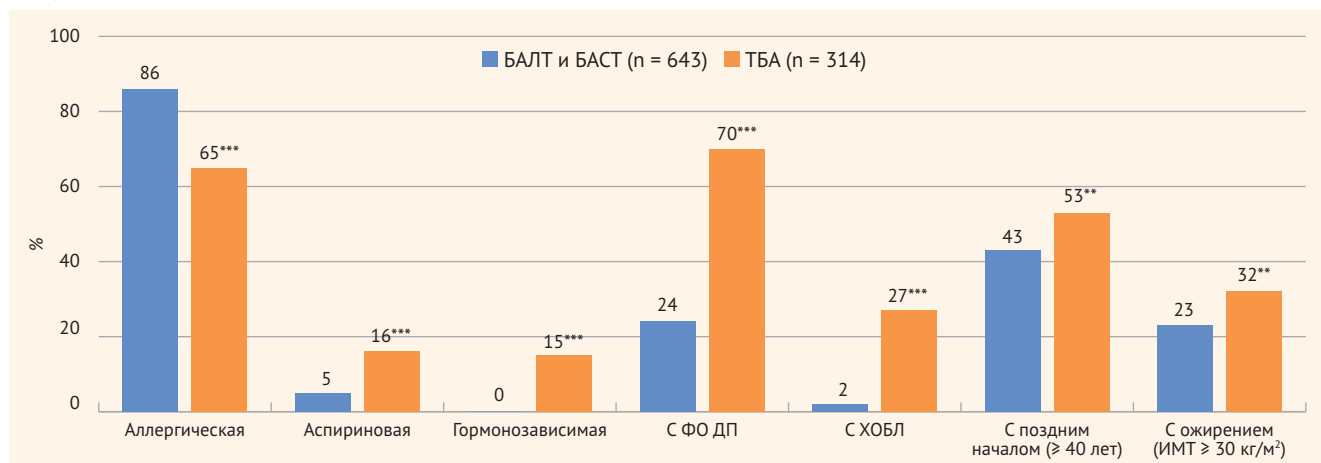
Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

- **Таблица 2.** Лечение обследованных пациентов с бронхиальной астмой (n = 957)
 ● **Table 2.** Treatment of the examined patients with asthma (n = 957)

Класс лекарственных препаратов	БАЛТ и БАСТ, n = 643 (1)	ТБА, n = 314 (2)	P ₁₋₂
КДБА, кол-во ингаляций в сут., n	0,9 ± 0,1 (0–12)	3,1 ± 0,2 (0–12)	<0,001
ИГКС, n (%)	476 (74)	312 (99)	<0,001
ИГКС, суточная доза, мкг БДП	474 ± 17 (100–2500)	1305 ± 28 (500–4000)	<0,001
Приверженность к лечению (прием более 80% доз ИГКС), n (%)	322 (50)	236 (75)	<0,001
ИГКС / ДДБА, n (%)	347 (54)	265 (84)	<0,001
ИГКС / ДДБА / ДДХЛ, n (%)	46 (7)	122 (37)	<0,001
ДДХЛ, n (%)	51 (8)	129 (41)	<0,001
АЛТ, n (%)	167 (26)	53 (17)	0,009
Постоянный прием СГКС, n (%)	0 (0)	47 (15)	<0,001
СГКС, суточная доза, мг преднизолона	-	10 ± 1 (2,5–40)	<0,001
Моноклональные антитела (против IgE, ИЛ-5/ ИЛ-5R, ИЛ-4,13), %	6 (1)	72 (23)	<0,001

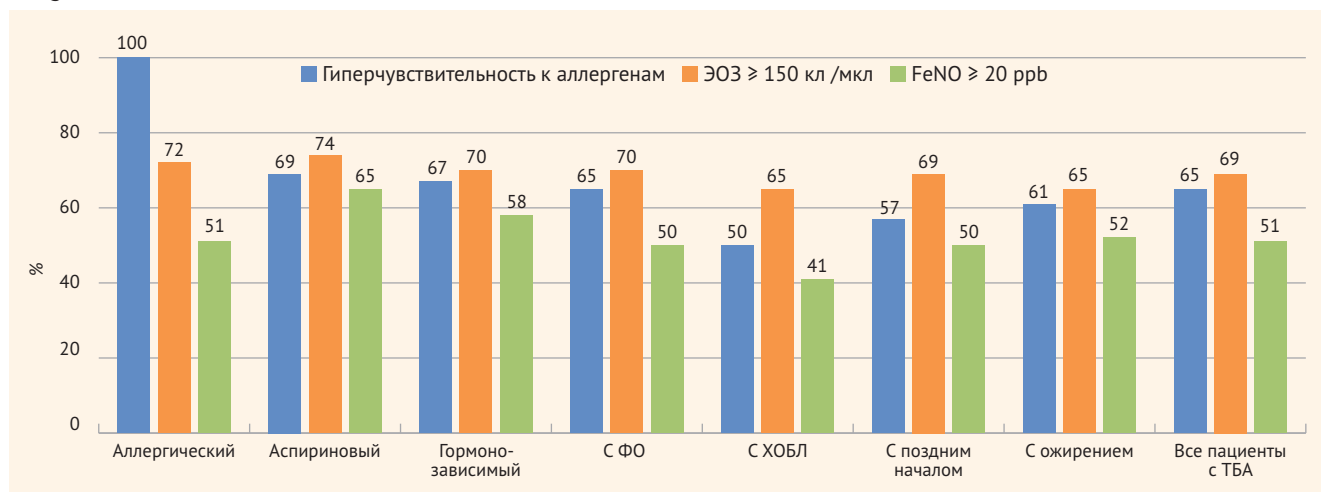
Примечание. КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ДДХЛ – длительнодействующие м-холинолитики.

● **Рисунок 1.** Частота фенотипов нетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, %
 ● **Figure 1.** Frequency of phenotypes of mild/moderate and severe asthma, %



** p < 0,01, *** p < 0,001

● **Рисунок 2.** Частота выявления биомаркеров T2-воспаления у пациентов с разными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы, %
 ● **Figure 2.** Frequency of identification of T2-inflammation biomarkers in patients with different severe asthma phenotypes, %



ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных нами больных аллергический фенотип при ТБА встречался реже, чем при астме легкой и средней тяжести течения. Это может быть связано с возрастом больных и неоднократно описывалось в ранее опубликованных работах [10, 11]. Частота сопутствующего atopического дерматита у взрослых пациентов с обструктивными заболеваниями легких была наибольшей при ТБА (7%) по сравнению с нетяжелой БА (2%), что оказалось несколько ниже, чем по данным, например, бельгийского регистра больных с тяжелой астмой [12]. Интересные данные были получены в США в исследовании SARP [13]. В этой когорте изучалось влияние возраста на тяжесть и фенотипические характеристики астмы. Показано, что дети с ТБА, по сравнению с имевшими нетяжелый вариант болезни, больше страдали от выраженных симптомов и частых обострений астмы, но масса тела, значения постбронходилатационной функции легких и биомаркеры воспаления не различались. С увеличением возраста пациентов, в когорте тяжелой астмы начинали

преобладать женщины, реже выявлялась сенсibilизация к аллергенам и ниже был уровень ЭОЗ. Наибольшее число включенных в когорту ТБА составили люди среднего возраста, с более высоким ИМТ и выраженным ограничением воздушного потока, более высокими эозинофилами крови, но менее частой сенсibilизацией к аллергенам, чем при нетяжелой астме, и с вариативностью T2-воспаления [13].

При оценке частоты аллергии к распространенным ингаляционным аллергенам среди наших больных при ТБА по сравнению с нетяжелой астмой значительно чаще встретилась сенсibilизация к клещам домашней пыли и к плесневым грибам. Аллергия к клещам домашней пыли, наряду с непереносимостью аспирина и длительностью астмы более 10 лет, являлась независимым предиктором тяжелого течения заболевания в когорте пациентов в Польше [14]. В течение последних десятилетий установлено, что БА с микогенной сенсibilизацией связана с худшим контролем симптомов астмы, часто имеет тяжелое течение и резистентна к высоким дозам стероидов, также для нее характерно более раннее начало болезни [15, 16]. При наличии

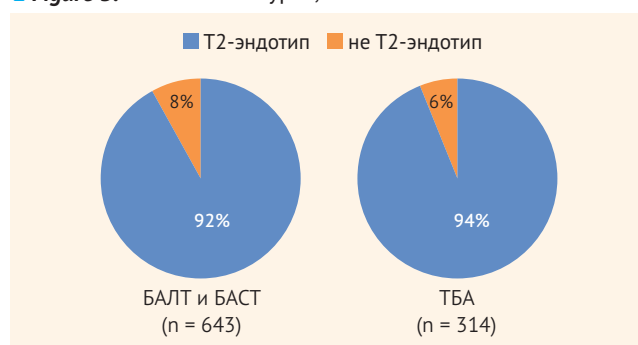
сенсibilизации к *Aspergillus spp.* у больных астмой по сравнению с теми, кто ее не имел, отмечались более низкие показатели функции легких, более высокая потребность в базисной терапии и большая частота обострений [17].

Близким по дизайну к настоящей работе представляется выполненное в Дании и Швеции в условиях реальной клинической практики поперечное исследование BREATHE, включившее, в числе прочих, 859 пациентов с астмой, 271 больного ХОБЛ и 126 человек с сочетанием астмы и ХОБЛ [18]. Было получено, что у больных астмой чаще встречался дебют заболевания в детстве, атопический дерматит и АР, чем у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ и изолированной ХОБЛ. Уровни FeNO были выше при БА и ее сочетании с ХОБЛ, чем при ХОБЛ (18 ppb и 16 ppb против 12,5 ppb, $p < 0,001$), так же как и эозинофилия мокроты (1,5 и 1,5% против 0,75% соответственно, $p < 0,001$), тогда как нейтрофилия мокроты была выше (39,3 и 43,5% против 66,8%, $p < 0,001$) при изолированной ХОБЛ [18]. В США с целью выявления различий между БА, ХОБЛ и их сочетанием было проведено популяционное поперечное исследование, в которое вошли 1609 больных астмой и 479 больных ХОБЛ, а также 299 участников с их сочетанием [19]. Выявлено, что при одновременном наличии астмы и ХОБЛ у пациента статус здоровья был хуже, а бремя болезни выше, а также выявлялось больше коморбидных заболеваний и состояний, чем при астме и ХОБЛ по отдельности. Когда сочетание БА и ХОБЛ сопоставили с изолированной астмой методом парных сравнений, то выявили более низкие показатели ОФВ₁ (82,1 и 88,0%, $p = 0,017$) и больше перенесенных тяжелых приступов в течение предшествующего года (49,8 и 38,4%, $p < 0,001$) [19]. В настоящей выборке были получены сходные данные по частоте сопутствующих Т2-заболеваний и соотношению уровней FeNO между пациентами с астмой и сочетанием БА и ХОБЛ. У наших больных показатели функции легких были значительно ниже, чем в цитируемых работах, но при сочетании БА и ХОБЛ также отмечались более низкие значения ОФВ₁ по сравнению с астмой. Соответственно, при сочетании астмы и ХОБЛ, двух наиболее часто встречающихся хронических заболеваний дыхательной системы, бремя болезней оказывается выше, чем при каждой из этих нозологий изолированно, и поэтому представляется важным раннее выявление таких пациентов с целью своевременного назначения соответствующей терапии. В настоящей работе при ТБА по сравнению с БА легкой и средней степени тяжести аспириновая и гормонозависимая астма, астма с ФО ДП и сочетанием с ХОБЛ выявлялись намного чаще.

Известно, что в основе развития фенотипов лежат разные механизмы (или эндотипы), включающие конкретные пути развития хронического воспаления ДП (в том числе опосредованные IgE, ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, ТСПП и другие), что важно при назначении персонализированной терапии. Информация о наличии Т2-ответа важна для каждого конкретного пациента, т.к. это может помочь с выбором иммунобиологического препарата при ТБА и оценкой показаний для назначения аллерген-специфической иммунотерапии при нетяжелой БА [20].

● **Рисунок 3.** Эндотипы бронхиальной астмы, %

● **Figure 3.** Asthma endotypes, %



В нашей работе установлено, что уровни таких маркеров, как ЭОЗ, FeNO и общий IgE не различались у больных с нетяжелой БА и ТБА. Частота Т2-эндотипа у них оказалась сходной (рис. 3), что было сопоставимо с результатами проекта SARP [18]. Нами ранее не было выявлено отличий в уровнях этих маркеров при гормонозависимой и гормононезависимой ТБА [21].

Уровень ЭОЗ является одним из показателей эозинофильного воспаления ДП при БА. Другим общепризнанным маркером Т2-воспаления дыхательных путей считается уровень FeNO более 20 ppb (GINA 2024²). В повседневной клинической практике у значительной части больных с астмой тяжелого течения, несмотря на проводимую терапию ИГКС и, в ряде случаев, СГКС сохраняется персистирующее эозинофильное воспаление ДП. Среди обследованных пациентов с ТБА повышенные уровни ЭОЗ крови были выявлены у 2/3 больных, FeNO – более чем в половине случаев. ЭОЗ являлись наиболее часто повышенным маркером как изолированно, так и в сочетании с другими маркерами, как при ТБА, так и при нетяжелой астме. Курение и профессиональные вредности снижают информативность исследования FeNO. В настоящем исследовании уровни маркеров определялись не ранее чем через месяц после завершившегося обострения БА с использованием терапии СГКС, поскольку в литературе имеются сведения, что уровни маркеров и при ГЗТБА возвращаются к обычным для пациента значениям примерно через 30 дней [22].

Около 2/3 больных ТБА (69%) имели уровень общего IgE ≥ 100 МЕ/мл, что было сопоставимо со сведениями из российского регистра пациентов с ТБА и международного регистра [8, 23]. Доли больных, имевших ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (69%) и ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл (46%), практически совпали с данными международных регистров [8, 23]. При сравнении полученных нами в повседневной практике данных о доле пациентов с ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл среди больных ТБА, при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ с результатами австралийских исследователей, которые анализировали участников клинических исследований, можно отметить сходные значения для астмы (48 и 44%), но более низкие для сочетания ТБА и ХОБЛ (39 и 55%) [24]. Была получена достаточно низкая медиана FeNO – 20 ppb, что оказалось ниже, чем

² 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

в российском регистре (25 ppb) и ниже первого квартиля регистров любой из 11 стран, составивших европейский регистр [23]. Низкие значения FeNO, возможно, связаны с небольшим числом пациентов, у которых измерялся этот показатель и с большой долей активно курящих и имеющих сопутствующую ХОБЛ в России.

Ранее считалось, что Т2-эндотип выявляется не менее чем у 50–70% больных тяжелой астмой [25]. Опубликованные в 2021 г. данные из международного регистра тяжелой астмы ISAR (реальная практика) показали, что 83,8% больных с ТБА могут быть расценены как наиболее вероятно имеющие эозинофильный фенотип, 8,3% – как вероятно имеющие и 6,3% – как менее вероятно имеющие эозинофильный фенотип. Неэозинофильный фенотип был выявлен у 1,6% [26]. По данным регистра больных ТБА Великобритании, не менее 80% больных имеют Т2-астму, причем у многих пациентов с низкими уровнями маркеров в настоящее время ранее когда-либо выявлялись ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл [27]. В Испании, согласно сведениям из реальной клинической практики, только 19,5% больных ТБА имеют не Т2-астму (Т2-low) [28]. Данные российского регистра пациентов с тяжелой астмой ($n = 4376$) показали, что у 94,8% пациентов имеются критерии Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и/или концентрация IgE более 30 МЕ/мл); при этом информация об уровнях маркеров имела примерно у 10% из включенных в регистр пациентов) [8]. Полученные в настоящей работе результаты выявили признаки Т2-воспаления, а именно наличие клинически значимой доказанной сенсибилизации к ингаляционным аллергенам и/или ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и /или FeNO ≥ 20 ppb, – у 94% больных ТБА, что совпадает с данными общероссийского регистра. Представляется весьма важным при ТБА дополнять данные об уровне ЭОЗ, который является самым доступным маркером, показателями эозинофильного воспаления ДП (FeNO и, при наличии возможности, содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте). Ранее было показано, что примерно в трети случаев без оценки этих маркеров Т2-воспаление не будет выявлено, как было показано в исследовании реальной практики BREATHE [29]. Среди наших пациентов добавление результатов FeNO к данным об уровне ЭОЗ повышало вероятность диагностики Т2-воспаления на 13–21% при нетяжелой астме и на 6–18% при ТБА.

При изучении профиля маркеров Т2-воспаления у пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ было получено, что большинство больных с сочетанием этих двух заболеваний имеют по меньшей мере один или более повышенных маркеров, кроме FeNO. Данные результаты могут быть

объяснены большой частотой активного курения, которое, как известно, понижает уровень FeNO. Самыми частыми повышенными маркерами при сочетании ТБА и ХОБЛ были ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и наличие аллергии к ингаляционным аллергенам. Соответственно, значительная часть пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ имели показания к назначению ГИБТ, хотя, безусловно, для принятия такого решения необходимы соответствующие клинические показатели.

Практически каждый больной ТБА, у которого не удается достичь контроля на фоне применения оптимизированной стандартной терапии, должен быть оценен в качестве возможного кандидата для получения биологической терапии препаратами МАТ. С учетом фармакоэкономических аспектов лечения, имеется необходимость тщательного отбора пациентов для назначения ГИБТ [30]. Для выбора конкретного препарата МАТ среди наиболее важных характеристик больных предлагается прежде всего учитывать возрастную категорию пациента и возраст дебюта БА, уровни биомаркеров и наличие сопутствующих Т2-заболеваний (например, аллергический ринит, атопический дерматит, хронический полипозный риносинусит), с учетом локальных критериев [1, 31].

В 2023 г. в журнале Lancet RM опубликовано разрабатываемое краткое руководство по диагностике и лечению БА врачами-неспециалистами первичного и вторичного звена. В нем предлагается проводить фенотипирование больных при диагностике астмы любой степени тяжести, а не только при тяжелой, в том числе с использованием таких биомаркеров, как ЭОЗ и FeNO, для оценки рисков развития неблагоприятных исходов [32]. Следует отметить, что в отечественной практике лечения больных БА подобный подход с фенотипированием (или определением клинко-патогенетических вариантов) больных, начиная с первичного приема, успешно применяется уже в течение десятилетий.

ВЫВОДЫ

Таким образом, аллергический фенотип встречается при тяжелой БА реже, а аспириновый, гормонозависимый, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетанием с ХОБЛ и ожирением чаще, чем при астме легкой и средней тяжести течения. Значительная часть больных тяжелой и нетяжелой БА имеют Т2-эндотип заболевания. 

Поступила / Received 06.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 07.09.2024

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciyi_bronh_astma_21_23.pdf.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61452-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61452-x).
- Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Шайлиева ЛО, Елисеева МВ, Крякунов КН. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинко-патогенетические варианты. *Российский аллергологический журнал*. 2012;9(1):50–57. <https://doi.org/10.36691/RJA717>.
- Fedosseev GB, Trofimov VI, Shailieva LO, Eliseeva MV, Kriakunov KN. Multiple faces of bronchial asthma – phenotypes and clinical pathogenetic variants. *Russian Journal of Allergy*. 2012;9(1):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA717>.
- Чучалин АГ, Огородова ЛМ, Петровский ФИ, Жестков АВ, Илькович ММ, Мартыненко ТИ и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы

- у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. *Пульмонология*. 2004;(6):68–77. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2487>.
- Chuchalin AG, Ogorodova LM, Petrovsky FI, Zhestkov AV, Ilkovich MM, Martynenko TI et al. Basic therapy of severe bronchial asthma in adults. Findings of the NABAT national study. *Pulmonologiya*. 2004;(6):68–77. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2487>.
6. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
 7. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Асатиани НЗ, Румянцев АШ. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2020;30(3):295–304. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Asatiani NZ, Rumyantsev AS. Fixed airflow obstruction in patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):295–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304>.
 8. Белевский АС, Ненасева НМ, Кравченко НЮ, Макарянц НН, Кунцев ДА. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):865–871. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201713>.
Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NY, Makar'iants NN, Kuntsev DA. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(7):865–871. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201713>.
 9. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
 10. Clough JB. Phenotype stability in asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 1):22–36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s1022.x>.
 11. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711–716. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90292-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90292-2).
 12. Schleif F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>.
 13. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):545–554.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.032>.
 14. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(4):453–458. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61782-6](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61782-6).
 15. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, Kabata H, Tanosaki T, Mochimaru T et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):253–257. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.008>.
 16. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy*. 2021;14:557–573. <https://doi.org/10.2147/jaa.s251709>.
 17. Козлова ЯИ, Учеваткина АЕ, Филиппова ЛВ, Аак ОВ, Кузнецов ВД, Фролова ЕВ и др. Сенситизация к Aspergillus spp. у больных бронхиальной астмой. *Врач*. 2021;(5):50–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-09>.
Kozlova YaI, Uchevatkina AE, Filippova LV, Aak OV, Kuznetsov VD, Frolova EV et al. Sensitization to aspergillus spp. in patients with asthma. *Vrach*. 2021;(5):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-09>.
 18. Backer V, Klein DK, Boddiger U, Romberg K, Porsbjerg C, Erjefält JS et al. Clinical characteristics of the BREATHE cohort – a real-life study on patients with asthma and COPD. *Eur Clin Respir J*. 2020;7(1):1736934. <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1736934>.
 19. Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2859–2868. <https://doi.org/10.2147/copd.s167379>.
 20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>.
 21. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2020;30(4):437–445. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):437–445. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445>.
 22. Busby J, Holweg CTJ, Chai A, Radding P, Cai F, Chaudhuri R et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax*. 2019;74(8):806–809. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212709>.
 23. van Braagt JJM, Adcock IM, Bel EHD, Braunstahl GJ, Ten Brinke A, Busby J et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901163. <https://doi.org/10.1183/13993003.01163-2019>.
 24. Hiles SA, Gibson PG, McDonald VM. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *Respirology*. 2021;26(1):52–61. <https://doi.org/10.1111/resp.13841>.
 25. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. <https://doi.org/10.1056/nejma1608969>.
 26. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
 27. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax*. 2021;76(3):220–227. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>.
 28. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, Gallo F, Riccardi E, Bertolini F et al. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. *Biomedicine*. 2021;9(11):1684. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111684>.
 29. Frøssing L, Klein DK, Hvidtfeldt M, Obbing N, Telg G, Erjefält JS et al. Distribution of type 2 biomarkers and association with severity, clinical characteristics and comorbidities in the BREATHE real-life asthma population. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00483–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00483-2022>.
 30. Hardtstock F, Krieger J, Wilke T, Lukas M, Ulltsch B, Welte R et al. Use of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma – A Comparative Real World Data Analysis on Healthcare Resource Utilization and Costs Before and After Therapy Initiation. *J Asthma Allergy*. 2022;15:407–418. <https://doi.org/10.2147/jaa.s354062>.
 31. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. <https://doi.org/10.1056/nejmora2032506>.
 32. Lommatzsch M, Brusselle GG, Levy ML, Canonica GW, Pavord ID, Schatz M, Virchow JC. A²BCD: a concise guide for asthma management. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):573–576. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00490-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00490-8).

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; sergeevagr@mail.ru

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; emelav@inbox.ru

Information about the authors:

Galina R. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeevagr@mail.ru

Alexander V. Emelyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; emelav@inbox.ru