

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

**РЕФЕРАТ** на тему:

**«Современное представление о тяжелой  
бронхиальной астме»**

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения, Кацер А.Б.

## Содержание

1. Введение.....	3
2. Эпидемиология и социально-экономическое бремя ТБА.....	4
3. Неконтролируемая и истинно тяжелая бронхиальная астма.....	6
4. Немедикаментозные факторы в ведении пациентов с ТБА.....	8
5. Клиническая характеристика и фенотипы.....	10
6. Эндотипы ТБА.....	12
7. Заключение.....	13
8. Список литературы.....	14

## **Введение**

Несмотря на значительные успехи в разработке лекарственной терапии неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) остается главной проблемой в ведении пациентов с данным заболеванием. Среди пациентов, не достигающих контроля, особую группу составляют больные тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Терапия 4 и 5 ступеней согласно GINA оказывается неэффективной, несмотря на высокую приверженность, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии, что требует углубленного изучения особенностей патогенеза и клинических характеристик течения данного заболевания. Анализ литературы, отражающей опыт в ведении данных пациентов, необходим для формирования целостных представлений о ТБА и разработки путей оптимизации в ведении данных пациентов.

## **Эпидемиология и социально-экономическое бремя ТБА**

Частые обострения БА значительно снижают качество жизни пациентов, становятся причиной потери трудоспособности, инвалидизации и летального исхода [1,2,3]. На ведение больных БА в развитых странах отводится около 2% расходов здравоохранения [4], среди пациентов, поступающих в приемный покой крупных стационаров 12% - это пациенты с обострением БА [2]. Социально-экономическое бремя возрастает соразмерно с тяжестью заболевания. Известно, что для лечения пациентов с тяжелой БА тратится более половины средств, а по некоторым данным свыше 80% выделяемых на лечение БА в целом [2,3]. Немало исследований посвящено фармакоэкономическим поискам, что также подчеркивает существующую проблему и, к сожалению, количество финансовых вложений не является залогом их эффективности [4,8]. Имеются данные о том, что социально-экономический ущерб в Японии меньше, чем в европейских странах [1]. Это связано с организацией здравоохранения и географическими особенностями страны, позволяющими обеспечить доступ к специализированной медицинской помощи в равной мере для всего населения. В США проводятся эпидемиологические исследования с целью изучения экологических и социальных факторов, влияющих на характер распространенности астмы, а также расовые особенности [12]. Выявлено, что среди взрослых количество приступов зависит от уровня дохода: пациенты имеющие доход 250% от уровня бедности чаще сообщали о возникновении симптомов, чем пациенты, имеющие доход 450% от уровня бедности.

По данным Росстата, в 2014 г. в РФ диагноз бронхиальная астмы имел место более чем у 1 миллиона человек, смертность составила 1,3% [9]. В Российской Федерации около 6,9% взрослых и 10,9% детей страдают от этого заболевания [3]. В 2014г. создан национальный регистр пациентов с ТБА, анализ данных которого позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

Не вызывает сомнений, что особую группу пациентов с ТБА составляют пожилые люди. Тяжесть заболевания в данной группе пациентов связана с наличием большого количества сопутствующих заболеваний, а также в некоторых случаях длительного анамнеза астмы. В одном из исследований Joe G. Zein et al. предположили, что в пожилом возрасте тяжесть астмы связана прежде всего с возрастными изменениями в легких [10]. Удалось выявить следующее: зависимость между продолжительностью и тяжестью астмы выявлена у молодых и отсутствует в пожилом возрасте, от 18 до 45 лет риск возникновения ТБА увеличивается с каждым годом на 7%, однако после 45 лет такой зависимости не

наблюдается. Были выявлены гендерные различия: после 45 лет тяжесть заболевания у мужчин зависит от его продолжительности, что не характерно для женщин в этом возрасте. Выявленные отличия объясняются авторами тем, что в молодом возрасте более активно протекают реакции окислительного стресса, ускоряющие возрастные изменения в легких, а у пожилых пациентов значительно снижается функциональная активность воспалительных клеток. Авторами подчеркивается необходимость изучения возрастных особенностей заболевания, что связано с ростом численности пожилого населения земли.

### **Неконтролируемая и истинно тяжелая бронхиальная астма**

Неконтролируемое течение заболевания на протяжении долгого времени остается основной проблемой в ведении больных бронхиальной астмой (БА). Согласно GINA 2020 неконтролируемая астма имеет один или оба из нижепредставленных признаков:

- 1) Плохой контроль над симптомами
- 2) Частые обострения ( $\geq 2$  за год), требующие применения СГКС, или одно обострение, потребовавшее госпитализации

Среди пациентов с неконтролируемым течением встречаются как пациенты с трудной для лечения БА, так и пациенты с истинно тяжелой БА. Крайне важно разграничивать эти понятия, так как тактика ведения больных будет отличаться в зависимости от принадлежности их к той или иной группе. В случае пациентов с трудной для лечения БА течение заболевания остается неконтролируемым, несмотря на терапию 4 и 5 ступени по GINA или такой объем лечения необходим для поддержания контроля над симптомами. Диагноз тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является подгруппой трудной для лечения БА и может быть выставлен в случае неконтролируемого течения заболевания, несмотря на адекватную терапию, высокую приверженность, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии.

Распространенность ТБА оценивает в 3-10%[1], в то время как в целом около 50 % пациентов с БА не достигают контроля[3,5]. В одном из исследований в Нидерландах, распространенность трудноконтролируемой астмы, требующей 4,5 ступени лечения составила 17,4%, однако только 20,5% пациентов этой группы имели правильную технику ингаляции и хорошую приверженность, что позволило их отнести к группе пациентов с ТБА, в итоге составившей только 3,6% от всей популяции больных[6]. Иными словами, в большинстве случаев неконтролируемой астмы возможно выделить модифицируемые факторы, воздействие на которые поможет улучшить течение заболевания. Это также подтверждается исследованием, проведенным в Дании, где среди пациентов с трудноконтролируемым течением заболевания критериям ТБА соответствовали только 12% пациентов [33]. В данном исследовании также подчеркивается, что проведение четкого разделения между ТБА и трудноконтролируемой БА может представлять собой серьезную проблему в реальной практике. Группа пациентов, которых нельзя было однозначно отнести к той или иной группе, составила 32% среди больных с неконтролируемым течением БА. В указанную группу вошли пациенты, имеющие правильную технику ингаляции, хорошую приверженность к лечению, но при этом сохраняется воздействие триггерных факторов, не достигается контроль над сопутствующей патологией, кроме того, сюда были также отнесены пациенты, у которых диагноз БА был выставлен только на основании клинических данных без объективного подтверждения вариабельности воздушного потока. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с трудноконтролируемой астмой,

так как отсутствие контроля над коморбидной патологией необратимо ведет к ухудшению течения БА. Авторами подчеркивается необходимость формирования единых воззрений касательно вопроса продолжительности лечения сопутствующей патологии перед началом применения биологических препаратов. Проводить различие между ТБА и трудной для лечения БА необходимо прежде всего для обоснования проведения таргетной терапии. В исследовании A-N. Van Der Meer et al.[35], среди пациентов с БА тяжелого течения, поступивших на лечение в специализированный центр по ТБА, в назначении таргетной терапии нуждались только 17% больных. Для 83 % пациентов после проведения мультидисциплинарной и многомерной оценки был составлен индивидуальный план ведения, переданный лечащему пульмонологу. В Бельгийском исследовании [36] среди пациентов, получавших омализумаб, только 24% полностью соответствовали критериям ТБА согласно национальным рекомендациям (постоянный прием базисной терапии, 2 тяжелых обострения за предыдущий год). Интересно, что терапия омализумабом оказалась более эффективна у пациентов, полностью соответствующих критериям ТБА: например, количество пациентов, нуждающихся в СГКС снизилось на 22 % в группе пациентов с ТБА по сравнению с 8% в группе пациентов с трудной для лечения БА. Похожие результаты были получены касательно количества госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью.

Стоит отметить, что ТБА является ретроспективным диагнозом [1,2]. Согласно рекомендациям ERS/ATS специалисту необходимо наблюдать пациента не менее 3 месяцев, чтобы провести коррекцию модифицируемых факторов и окончательно верифицировать диагноз[37]. Важно также учитывать, что тяжесть заболевания может меняться, чем диктуется необходимость систематичной оценки контроля над заболеванием у пациентов с БА [1,2].

Диагностировать ТБА необходимо, последовательно отвечая на следующие вопросы [1,3,9]:

1. Верен ли диагноз?
2. Степень тяжести заболевания?
3. Оптимальная ли терапия?

Затем необходима многомерная оценка клинической ситуации, которая включает в себя выявление и лечение сопутствующей патологии, учет социальных условий и факторов окружающей среды, определение фенотипа БА, а также оценку индивидуальных особенностей больного [3]. Итогом является составление индивидуального плана ведения пациента.

Для каждого пациента, не отвечающего на высокоинтенсивную терапию, необходимо исключить другие заболевания и подтвердить диагноз БА. По различным данным частота выявления альтернативного диагноза при ТБА колеблется от 12-50% случаев [14]. К заболеваниям, имитирующим симптомы БА относятся: ХОБЛ, трахеобронхомаляция, центральный рак легкого, обструктивное апноэ сна, бронхоэктазы, аллергический бронхолегочный аспергиллез, туберкулез, муковисцидоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, дисфункция голосовых связок, облитерирующий бронхит, застойная сердечная недостаточность, эозинофильные заболевания легких [15]. В частности сообщается, что около 70% больных БА имеют дисфункцию голосовых связок. Аллергический бронхолегочный аспергиллез встречается в 2-32% случаев среди пациентов с астмой. Несмотря на то, что большинство таких больных хорошо отвечают на терапию СГКС, в

ряде случаев при наличии стероидорезистентности необходимо применение противогрибковых препаратов.

Аналізу подлежат анамнез заболевания, возраст дебюта БА, наличие характерных симптомов, их частота, тяжесть обострений, связь с сопутствующей патологией. Интересно, что факторы риска обострений отличаются в зависимости от тяжести заболевания. Так, в исследовании Kang H-R, et al. [42] показано, что в отличие от среднетяжелой астмы при ТБА возраст и сопутствующая патология (кроме аллергического ринита) не влияли на частоту обострений. Независимо от тяжести заболевания фактором риска обострений выступало использование системных ГКС, а частота госпитализаций за предшествующий год имела большое значение среди пациентов с ТБА. В исследовании также показано, что соразмерно с тяжестью заболевания возрастает роль приверженности к лекарственной терапии.

Облегчить оценку состояния пациента способны специально разработанные опросники, однако согласно Австралийскому исследованию в реальной клинической практике их применение ограничено: так, только 31% врачей использовали опросник с целью оценки контроля над БА [3]. В целом субъективная оценка контроля, как врачом, так и самим пациентом, не совпадает с результатами АСТ примерно в трети случаев [4]. Примечательно, что этот процент выше среди пациентов, получающих терапию 4, 5 степени: так 41% пациентов, получающих терапию 4 степени, и 48% пациентов, получающих терапию 5 степени, считали свою астму контролируемой, хотя сумма баллов АСТ составила менее 20 баллов, что соответствует неконтролируемой астме. Та же тенденция отмечается и среди медицинских работников, иными словами, врачи склонны недооценивать тяжесть состояния пациентов с тяжелой и трудной для лечения БА.

При оценке сопутствующей патологии применение опросников, обладающих чувствительностью 80-90%, представляется наиболее экономически целесообразным [13]. Таким образом возможно сформировать индивидуальный план обследования пациента и рекомендовать консультации смежных специалистов, избегая чрезмерных затрат ресурсов здравоохранения.

Вариабельность бронхиальной обструкции является неотъемлемой частью диагноза, однако в случае ТБА не всегда возможно ее доказать. Считается оправданным применение максимальных доз альбутерола (4-8 ингаляций) с целью выявить прирост ОФВ<sub>1</sub> на 12% [15].

Когда диагноз ТБА подтвержден, необходимо провести оценку терапии с точки зрения ее оптимальности. В ряде случаев ТБА возможно назначение дополнительной терапии (тиотропия бромид, макролиды, антигрибковая терапия) до применения дорогостоящих биологических препаратов [13]. На данном этапе также крайне важна оценка техники ингаляции и приверженности, что поможет избежать ненужного усиления терапии, таким образом, снижая риск нежелательных эффектов лечения.

Пациенты с ТБА требуют мультидисциплинарного подхода, всесторонней и систематичной оценки. Задачей мультидисциплинарной команды является выявление пациентов с высоким риском госпитализаций, воздействие на факторы риска и обеспечение долговременного ухода. В исследовании Hannah Burke et al показано, что при применении данного подхода среди пациентов с частыми обострениями БА снизилось количество и длительность госпитализаций [15]. Сообщается также об улучшении качества жизни и контроля над заболеванием [13]. Мультидисциплинарный подход

требует специфичных знаний и навыков, более того, фенотипирование и назначение таргетной терапии вошло в практику относительно недавно, поэтому особое внимание должно отводиться обучению медицинского персонала [43].

### Немедикаментозные факторы в ведении пациентов с ТБА

Для достижения контроля недостаточно правильно подобранной терапии, лечение БА это динамический и многокомпонентный процесс, в котором важно активное участие как врача, так и пациента. Медикаментозное лечение является ключевым в ведении больных с БА, однако трудно достигнуть успеха, не уделяя должного внимания обучению пациента, формированию у него правильных представлений касаясь заболевания и целей лечения, а также коррекции других немедикаментозных факторов, таких как продолжающийся контакт с триггером, нелеченная сопутствующая патология, ожирение, курение. Важность немедикаментозных факторов отражена в исследовании Hedenrud et al. [34], по результатам которого было выявлено, что пациенты, страдающие БА сталкиваются с трудностями на протяжении всей цепочки лечения. Методом исследования служило интервьюирование пациентов по специально разработанному опроснику. Среди основных проблем выделены труднодоступность медицинской помощи (сложности при записи на прием к врачу, отсутствие необходимых лекарств в аптеке) а также отсутствие должной осведомленности пациентов об особенностях своего заболевания и целях лечения. Определенная роль отводится индивидуальной забывчивости пациентов, трудностям при ингаляции лекарственных препаратов. В дальнейшем планируется переведение указанных проблем в количественные показатели с целью определения их распространенности в популяции больных БА, а также выявление зависимости данных проблем от социально-экономического статуса пациента.

Наиболее часто встречаемыми проблемами, препятствующими достижению контроля, являются неправильная техника ингаляции(80%) и плохая приверженность (50%) [2]. Около 50% больных совершают ошибки при использовании порошкового ингалятора, в случае дозированных ингаляторов это число доходит до 80%[9]. Правильная техника ингаляции минимизирует побочные эффекты, возникновение которых может являться причиной низкой приверженности пациентов [1]. В исследовании A.S. Melani et al. , включившим более 1600 пациентов, было выявлено, что наличие хотя бы одной критической ошибки в технике ингаляции, независимо от вида ингалятора, было связано с увеличением обращений за неотложной помощью, количества госпитализаций и назначением системных ГКС[2]. Имеется прямая связь между техникой ингаляции и успешностью терапии, следовательно, удовлетворенность пациента, ощущение положительного эффекта от лечения могут повышать приверженность. В исследовании Lia Jahedi et al. пациенты с правильной техникой ингаляции имели лучшую осведомленность о своем заболевании и мотивацию, что подчеркивает важность образовательных мероприятий в ведении пациентов с БА[1]. К сожалению, только 28% врачей регулярно оценивают технику ингаляции на приеме, хотя по данным исследований врач должен не менее трех раз проинструктировать пациента и наглядно продемонстрировать все этапы ингаляции [15]. Именно регулярная оценка и коррекция навыков помогут улучшить контроль над симптомами, качество жизни и функцию легких [12].

### Клиническая характеристика и фенотипы

Группа пациентов с ТБА является неоднородной. Если стандартная терапия оказывается эффективной у большинства больных с легкой и среднетяжелой астмой, то ведение

пациента с тяжелой астмой требует подхода к конкретной, индивидуальной ситуации [7]. Для таких пациентов необходима разработка целевой терапии с учетом фенотипа заболевания. Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды [13]. В соответствии с согласительным документом ТБА принято выделять 6 фенотипов ТБА: аллергическая БА, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП), неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, аспириновая БА и БА с ожирением. Каждый фенотип имеет свои особенные клинико-функциональные и лабораторные характеристики, однако согласно исследованию Сергеевой Г.Р. и др. признаки 2 и более фенотипов выявлялись у одного пациента в 83% случаев [14]. Кроме того, фенотип со временем может изменяться и трансформироваться в другой.

Аллергическая ТБА: наиболее часто встречаемый и легко распознаваемый фенотип ТБА. Распространенность тяжелой аллергической астмы составляет около 40-80% [12,14,15]. Дебют заболевания происходит в раннем детстве, наследственная отягощенность и сопутствующие аллергические заболевания выявляются в большинстве случаев. Среди сопутствующей патологии преобладает аллергический ринит. Главные отличия от неаллергической БА: положительные кожные пробы и зависимость симптомов от контакта с аллергеном. Для таких пациентов зачастую характерна полисенсibilизация, моносенсibilизация встречается только в 16% случаев, наиболее часто встречаемый аллерген – клещи домашней пыли, сенсibilизация к которым выявляется у 35-86% пациентов [15]. Для данного фенотипа характерен эозинофильный тип воспаления, пациенты хорошо отвечают на терапию ИГКС. Однако длительное течение заболевания, полисенсibilизация, постоянный контакт с аллергеном, а также высокий уровень IgE могут способствовать развитию у данных пациентов фиксированной обструкции, следствием которой является значимое снижение показателей ФВД [15,16].

Неаллергическая ТБА: чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС. Неаллергическая астма чаще, чем аллергическая имеет тяжелое течение и более низкое качество жизни [17]. В группе пациентов с неаллергической БА реже встречается патология со стороны верхних дыхательных путей и кожи, однако распространенность этих заболеваний также выше по отношению к контрольной группе. Следовательно, у пациентов с неаллергической БА также присутствует системный компонент заболевания, требующий дополнительного изучения. Уровень FeNO в выдыхаемом воздухе возрастает соразмерно с распространенностью ринита и дерматита в группе данных пациентов [7].

Аспириновая ТБА: среди пациентов с ТБА встречается в 14,9% случаев [8]. Выделяют в отдельный фенотип, подчеркивая наличие гиперчувствительности к аспирину и некоторым другим нестероидным противовоспалительным средствам у этих пациентов. Аспириновая астма развивается по неиммунным механизмам. Основой заболевания чаще является эозинофильное воспаление. Как правило, возникновению астмы предшествует вазомоторный ринит, дебют заболевания происходит примерно через 10 лет от возникновения симптомов ринита, чаще в третьей декаде жизни. Среди сопутствующей патологии значимая роль отводится полипозному риносинуситу, по некоторым данным отдельно выделяется гепатобилиарный синдром. Зачастую с первыми приступами удушья



заболевание принимает торпидное, тяжелое, прогрессирующее течение, гормонозависимость формируется в среднем через 5 лет[15].

ТБА с поздним дебютом: поздним дебютом считается появление респираторных симптомов в возрасте старше 40 лет без предшествующей истории астмы, однако возрастные границы до конца не определены. Данный фенотип чаще встречается среди женщин, ассоциируется с наличием нескольких сопутствующих заболеваний, изменениями психологического статуса (депрессия, тревожность, деменция), развитием эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента; стоит отметить, что БА с поздним дебютом является гетерогенной по причинно-значимым факторам[2]. В сравнительном исследовании Daniel J Tan, несмотря на различную давность заболевания, не было выявлено значимых отличий касательно тяжести астмы между пациентами с ранним и поздним дебютом; в возрасте 44 лет распространенность данных фенотипов также не отличается [1]. Выявленные отличия заключались в этиологических факторах и влиянии на легочную функцию. Если для пациентов с ранним дебютом в снижении показателей ФВД большую роль играет продолжительность заболевания, то для пациентов с поздним дебютом это курение, а также наличие возрастных изменений легких [1,2].

ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: Фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ у данного пациента. 71,7% пациентов с ФОДП соответствуют критериям ТБА[23]. ФОДП является результатом ремоделирования бронхиальной стенки вследствие персистирующего воспаления, длительного анамнеза заболевания, частых обострений, стероидорезистентности [24,25]. Среди факторов риска ФОДП также выделяют наличие в анамнезе атопического дерматита, ИВЛ, контакт с плесенью, пожилой возраст [24,26]. Для пациентов с ФОДП в отличие от пациентов без обструкции характерно выраженное снижение спирометрических показателей, более высокий уровень FeNO, в индуцированной мокроте повышение количества как эозинофилов, так и нейтрофилов, значимо чаще обнаруживается эозинофилия ( $\geq 3\%$ ) [27].

ТБА у больных с ожирением: известно, что ожирение не только повышает риск возникновения БА, но и ухудшает течение заболевания и даже может способствовать развитию стероидорезистентности [28]. Ожирение может способствовать развитию сопутствующей патологии, отягощающей течение БА (например, ГЭРБ, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), поддерживать хроническое системное воспаление в организме, а также отрицательно влиять на легочные объемы [15]. Снижение веса на 15% приводит к значительному улучшению контроля над астмой, функции легких и качества жизни[8].

В одном из недавних исследований разделение на фенотипы производили исходя из КТ-картины легких. Пациенты были разделены на три группы соответственно обнаруженным изменениям: 1 группа характеризовалась ремоделированием крупных дыхательных путей ( долевыми, сегментарными, субсегментарными бронхами), основными патологическими паттернами являлись утолщение бронхиальной стенки, слизистые пробки и бронхоэктазы. Для 2 группы характерно наличие изменений в мелких дыхательных путях, основные патологические паттерны это эмфизема, наличие воздушных ловушек и изменений в субсегментарных бронхах. В 3 группу были отнесены пациенты без явных изменений. Примечательно, что 80% больных ТБА имели хотя бы один паттерн

патологических изменений на КТ. Была выявлена взаимосвязь между утолщением бронхиальной стенки и количеством эозинофилов в периферической крови, а также между наличием слизистых пробок и уровнем эозинофилов в мокроте, что позволяет трактовать указанные изменения в проксимальных дыхательных путях как индикатор эозинофильного воспаления при ТБА. Во второй группе пациентов преобладали мужчины, зачастую имеющие стаж курения, степень бронхиальной обструкции была наиболее выражена в этой группе, пациентам требовался наибольший объем терапии относительно других групп. В целом вторая группа пациентов могла быть охарактеризована как сочетание астма-ХОБЛ, которое в последнее время выделяется как отдельный подтип ТБА. Пациентам третьей группы относительно двух других групп значительно реже требовались оральные ГКС в качестве поддерживающей терапии. Касаемо клинических признаков, таких как возраст дебюта, ИМТ, наличие атопии, уровень общего IgE, количество обострений за предшествующий год, не было выявлено корреляционных взаимосвязей с КТ-изменениями, а также не обнаружено различий между тремя группами. Таким образом, в основе ремоделирования могут лежать различные патогенетические процессы, а один определенный фенотип может служить отражением различных эндотипов.

### **Эндотипы ТБА**

Эндотип заболевания характеризует патогенетические особенности воспаления в дыхательных путях и определяется с помощью генетических и молекулярных особенностей [6,7]. В отличие от фенотипа заболевания, эндотипы представляют собой более детерминированные подгруппы пациентов [6], однако они также способны изменяться с течением времени [5]. Наиболее целесообразным представляется сведение всего многообразия иммунопатологических процессов, имеющих место при ТБА, в две большие группы: Т2-воспаление и не-Т2 воспаление.

Т2-воспаление встречается у половины пациентов с БА и в 37% случаев при ТБА[7]. Пусковым механизмом запуска Т2-воспаления является взаимодействие эпителия дыхательных путей с факторами внешней среды и как следствие синтез эпителиальными клетками сигнальных веществ - аларминов, к которым относятся IL-33, IL-25 TsLP (тимический стромальный лимфопоэтин). Показано, что большинство больных БА имеют дефицит E-кадгерина и клаудина-18, отвечающих за прочность связей между эпителиальными клетками, что облегчает проникновение аллергенов и микробных антигенов сквозь эпителиальный барьер [47]. Стоит отметить, что снижение экспрессии E-кадгерина ассоциируется с эпителиально-мезенхимальным переходом, лежащим в основе ремоделирования бронхиальной стенки [49]. Для формирования Т2 иммунного ответа необходим синтез таких ключевых цитокинов как IL-4, IL-5, IL-13, основными источниками которых в дыхательных путях являются Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC 2). ILC 2 являются клетками врожденного иммунитета и для их активации не требуется взаимодействие с антигеном и его распознавание; таким образом, активация ILC 2 лежит в основе неаллергического эозинофильного воспаления [46]. Ведущая роль в активации ILC 2 отводится IL-33 и IL-25, в то время как TsLP стимулирует, главным образом, антигенпрезентирующие клетки, а именно дендритные клетки, которые взаимодействуя с Т и В-лимфоцитами, запускают аллергическое воспаление. Примечательно, что ILC 2 синтезируют IL-5 и IL-13 в 5-10 раз больше, чем Th2-лимфоциты, и небольшое количество IL-4 [46]. IL-4, IL-5 и IL-13 имеют синергические эффекты, обуславливающие привлечение эффекторных клеток в очаг воспаления, а также структурно-функциональные изменения бронхиальной стенки, однако

отметим особенности каждого цитокина. Так, IL-4 является ключевым для дифференцировки наивных Th-лимфоцитов в Th2-лимфоциты, а совместно с IL-13 опосредует субэпителиальный фиброз, таким образом участвуя в процессах ремоделирования. IL-13 обозначается как ключевой эффекторный цитокин, играющий важную роль во многих аспектах патогенеза БА, включая переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, гиперсекрецию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток и бронхиальную гиперреактивность. IL-5 является главным цитокином, обеспечивающим рекрутинг и выживаемость эозинофилов, и в меньшей степени тучных клеток и базофилов. Эозинофил является главной эффекторной клеткой T2-воспаления, дегрануляция которого и высвобождение таких веществ как эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин ассоциируется с развитием фиксированной обструкции дыхательных путей, определяющей тяжелое течение заболевания [54].

Не-T2 воспаление характеризуется отсутствием признаков T2-воспаления в мокроте и периферической крови и ассоциируется с такими молекулами как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A/F, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [51]. Распространенность не-T2 воспаления оценивается различными авторами в пределах 40-70% среди всех пациентов с БА [48, 51]. В структуре не-T2 астмы выделяют отдельно нейтрофильное и малогранулоцитарное воспаление в зависимости от обнаружения воспалительного пула клеток в образцах индуцированной мокроты. Активация Toll-рецепторов приводит к дифференцировке наивных Th-лимфоцитов в Th1- и Th17-лимфоциты, которые продуцируют IL-8, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , обеспечивающих рекрутинг эффекторных клеток, главным образом нейтрофилов [51]. Роль нейтрофилов в ТБА многообразна, однако отдельное значение отводится участию в реакциях окислительного стресса и способности синтезировать TGF- $\beta$ , который является мощным индуктором эпителиально-мезенхимального перехода [49]. В качестве ключевых цитокинов неT2-воспаления обозначаются IL-17, IL-6 и IL-8. Примечательно, что цитокины семейства IL-17, могут как способствовать миграции нейтрофилов в дыхательные пути, так и индукции цитокинов T2-иммунного ответа, таким образом способствуя развитию эозинофилии [53]. Роль цитокинов семейства IL-17 в патогенезе БА многогранна и однозначно не определена, однако было показано, что повышение уровня IL-17 является независимым фактором риска ТБА, а наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене IL-17 ассоциировано с развитием аллергических заболеваний.

Несмотря на то, что малогранулоцитарное воспаление характеризуется отсутствием эозинофилии и нейтрофилии мокроты, было показано повышение количества воспалительных клеток у пациентов с малогранулоцитарным воспалением относительно здоровых людей [47]. Предполагается, что бронхиальная гиперреактивность у пациентов с малогранулоцитарным типом воспаления связана не с воздействием воспалительных цитокинов: на животных моделях было показано, что обработка фактором роста нервов индуцировала бронхиальную гиперреактивность в той же степени, что и сенсibilизация аллергеном. Считается, что малогранулоцитарное воспаление наиболее часто встречается среди хорошо контролируемой астмы и связано с лучшими показателями функции внешнего дыхания, однако около 20% пациентов с малогранулоцитарным воспалением имеют тяжелое течение заболевания, рефрактерное к проводимой терапии [52]. Наличие признаков ремоделирования в данной группе пациентов позволило предположить существование механизмов формирования фиксированной обструкции дыхательных путей вне зависимости от выраженности воспаления, что также было показано на животных моделях; ведущая роль в ремоделировании в случае малогранулоцитарного воспаления отводится гладкомышечным клеткам [52].

Важно заметить, что эндотипы находятся в тесной связи с фенотипами заболевания. Около 25% пациентов, страдающих ТБА имеют выраженное эозинофильное воспаление и поздний дебют заболевания [50]. Также фенотипами, отражающими Т2-эндотип, являются аллергическая и аспириновая ТБА [47]. Сообщается, что недавний кластерный анализ выявил Т2-эндотип среди эозинофильной астмы с поздним дебютом, ассоциированной с хроническим полипозным риносинуситом, для которого была характерна высокая экспрессия специфичного IgE к энтеротоксину *Staphylococcus aureus* и высокие уровни IL-5. Также была показана возможность присутствия в бронхоальвеолярном лаваже ассоциации Th2/Th17 клеток, что характеризовалось более тяжелым течением заболевания, чем присутствие указанных лимфоцитов по отдельности [47]. Для пациентов с не-Т2 эндотипом также характерен поздний дебют заболевания, более того было показано, что рост количества нейтрофилов в мокроте ассоциирован со старением [51]. Плохой ответ на ингаляционные и системные ГКС является характерной чертой пациентов, имеющих не-Т2 воспаление; более того известно, что иГКС индуцируют апоптоз эозинофилов, однако оказывают обратный эффект на нейтрофилы [49]. В качестве основных триггерных факторов в этой группе больных выделяют интенсивные физические нагрузки, метеорологические условия (в частности воздействие холода), воздействие курения, поллютантов, отдельное внимание отводится инфекционным агентам: так колонизация такими микроорганизмами как *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus* ассоциировалось с более высоким уровнем нейтрофилов и концентрацией IL-8 у пациентов с БА. Связь с ожирением показана как для Т2, так и для не Т2 эндотипа [47-49].

Таким образом становится очевидным, что больным ТБА необходима персонализированная терапия, учитывающая патогенетические особенности заболевания; соответственно для разграничения Т2 и не-Т2 воспаления необходимо определение биомаркеров, играющих ключевую роль в той или иной клинической ситуации. Идеальный биомаркер представляет собой параметр, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, характеризующий особенности заболевания, позволяющий выбрать таргетную терапию, контролировать ее эффективность, спрогнозировать ответ на лечение и при этом быть неинвазивным и доступным в клинической практике [55]. Признанными маркерами Т2-воспаления являются эозинофилия крови и мокроты, повышение уровня общего IgE, а также повышение FeNO выдыхаемом воздухе, однако все они имеют определенные ограничения [50].

Нельзя говорить о преобладающей роли того или иного типа воспаления в патогенезе ТБА. Примечательно, что взаимосвязь между выраженностью воспаления и количеством обострений, а также влияние на прогноз было показано как для эозинофильного, так и для нейтрофильного воспаления [47-51]; как эозинофилия, так и нейтрофилия мокроты ассоциируется со снижением ОФВ1 до проведения бронходилатационной пробы, однако только для нейтрофилии мокроты была показана взаимосвязь с постбронходилатационным ОФВ1 [49]. Это свидетельствует в пользу того, что в основе тяжелого течения БА лежит дисрегуляция иммунного ответа, и только глубокий анализ имеющихся нарушений с помощью методов молекулярной биологии может способствовать разработке таргетной терапии и оптимизации ведения данных больных.

## **Заключение**

ТБА представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. В ведении пациентов особое значение приобретают немедикаментозные факторы и мультидисциплинарный подход. Гетерогенность ТБА укладывается в понятия фенотипа и эндотипа, идентификация которых в клинической практике имеет ограничения, но является необходимой для персонализированной терапии. В основе тяжелого течения заболевания лежит нарушение регуляторных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета; определенными трудностями представляет расшифровка механизмов, обуславливающих ремоделирование дыхательных путей в отсутствие выраженного воспаления. Необходимо проведение дальнейших исследований в области молекулярной биологии для объяснения патогенетических механизмов, лежащих в основе тяжелого течения заболевания, а также поиск новых биомаркеров, позволяющих диагностировать глубинные нарушения в клинической практике.

## Список литературы

1. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75:311–325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>
2. Verhamme KMC, Lucet C, Van Meerhaeghe A, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00253-2018
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;28(3):341-358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
4. А.С. Белевский, А.А. Зайцев Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет №5*, 2018
5. Н.М. Ненашева Это трудное слово “комплаинс”, или Как можно повысить приверженность лечению при бронхиальной астме. *Астма и аллергия* 2013, №2
6. W. Hekking et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL APRIL* 2015
7. Koichiro Asano, Kenji Izuhara What we know, do not know, and should know about severe asthma. *Allergology International* 68 (2019) 133e134
8. Н.В. Верлан, Н.А. Варик, Л.Б. Секретарева, Л.А. Хашкина, Н.В. Лузгина, В.М. Шинкарева, Т.П. Бондаренко Современные возможности оптимизации расходов медицинских учреждений на лечение среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология* 2017, №2
9. О.Н. Бродская Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. *Практическая пульмонология* 2016, №3
10. Zein J, Dweik R, Comhair S, et al. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One* 2015;10:e0133490.
11. H. Nagase / *Allergology International* 68 (2019) 167-171
12. Jacqueline O’Toole et al. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma *Immunol Allergy Clin N Am* (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2016.03.001>
13. Ненашева Фенотипы и выбор терапии *Практическая пульмонология* | 2014 | № 2
14. Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова, Л.В. Козырева, Н. Асатиани Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике *Терапевтический архив* 12, 2015
15. Н.М. Ненашева, А.С. Белевский, Р.С. Фассахов, А.В. Емельянов Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля. *Российский аллергологический журнал* 2016