



Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии

Н.М. Ненашева

Бронхиальная астма (БА), являясь одним из самых распространенных хронических заболеваний человека, характеризуется большой гетерогенностью клинических форм и вариабельностью течения. Гетерогенность БА проявляется в разной степени выраженности бронхиальной обструкции, разной частоте обострений, разным ответе на бронходилататоры и препараты для длительного контроля, в частности ингаляционные глюкокортикостероиды. Современное ведение БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработки целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. Вместе с тем фармакотерапия БА включает ограниченное число групп лекарственных препаратов для длительного контроля заболевания, а возможности биологической терапии ограничиваются пока только моноклональными антителами к IgE. Однако уже в настоящее время у большинства пациентов с БА можно проводить терапию с учетом фенотипа заболевания, определение которого является важной задачей врача-специалиста. Данная статья посвящена выделяемым фенотипам и эндотипам БА и возможностям проведения терапии с учетом этих фенотипов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, эндотипы бронхиальной астмы, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Введение, или зачем нужны фенотипы БА

Несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в терапии бронхиальной астмы (БА) за последние годы, она по-прежнему остается причиной инвалидизации пациентов и смертельных исходов [1]. Кроме того, более чем у половины больных БА, получающих лечение, отсутствует контроль над заболеванием, а стало быть, имеется высокий риск развития обострений [2]. Современное ведение БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработки целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. *Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды.* Термин “фенотип”, а также такие термины, как “ген”, “генотип”, были предложены одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансенем в 1909 г. Понятие “фенотип” распространяется на любые признаки организма, начиная от первичных продуктов действия генов – молекул РНК и полипептидов

и кончая особенностями внешнего строения, физиологических и патологических процессов (в том числе заболеваний), поведения и т.д. По сути, у каждого пациента может быть свой собственный специфический фенотип БА, но выделение “фенотипа БА” подразумевает наличие группы или подгруппы больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, ибо персонализированная медицина, в эпоху которой мы вступили, не предполагает создания отдельного лекарственного препарата, или метода диагностики, или способа профилактики для каждого отдельного пациента, но требует отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов БА), в наибольшей степени отвечающих на данный препарат, или метод диагностики, или способ профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики.

Фенотипы и эндотипы БА

Довольно давно стало понятно, что БА гетерогенное заболевание, и это не могло не найти отражения в ее классификациях. В начале XX века Ф.М. Rackemann предложил выделять экзогенную и эндогенную БА, основываясь на этиологии

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.



Таблица 1. Классификация фенотипов БА [7]

Фенотипы, определяемые клиническими/физиологическими признаками	Фенотипы, определяемые триггерами	Фенотипы, определяемые типом воспаления
<ul style="list-style-type: none"> • Тяжесть заболевания • Частота обострений • Наличие персистенции обструкции дыхательных путей • Возраст начала БА • Ответ на терапию 	<ul style="list-style-type: none"> • АСК и другие НПВП • Аллергены • Профессиональные аллергены и раздражители • Половые гормоны • Физические нагрузки 	<ul style="list-style-type: none"> • Эозинофильное • Нейтрофильное • Малогранулоцитарное
Обозначения: АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.		

ческой концепции, которая и в настоящее время используется для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической БА [3]. В нашей стране достаточно долго популярной была классификация БА, предложенная А.Д. Адо и П.К. Булатовым, также основанная на этиологической концепции и выделяющая инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую) БА [4]. В конце 1970-х годов М. Turner-Warwick выделил подгруппы пациентов с БА, основываясь на концепции функциональных нарушений: “хрупкая астма” (“brittle asthma”), “необратимая астма” (“irreversible asthma”) и “астма с выраженным утренним снижением легочной функции” (“the morning dipper”) [5].

Однако наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА подошел Г.Б. Федосеев, который еще в 1982 г. представил клинико-патогенетические варианты БА и стратегию терапии заболевания с учетом этих вариантов [6]:

- атопический;
- инфекционно-зависимый;
- аутоиммунный;
- дисгормональный;
- дизовариальный;
- с выраженным адренергическим дисбалансом;
- холинергический;
- нервно-психический;
- аспириновая БА;
- БА физического усилия.

Если мы рассмотрим одну из современных авторских классификаций фенотипов БА, предложенную американским профессором S. Wenzel, то увидим, во-первых, что многие клинико-патогенетические варианты БА, предложенные Г.Б. Федосеевым, находят свое место и сейчас, а во-вторых, что большинство фенотипов БА в настоящее время определяют в рутинной клинической практике (табл. 1).

Так, например, фенотипы интермиттирующей, легкой, средней и тяжелой персистирующей БА выделяют на основании выраженности и частоты симптомов, нарушений функции легких, объема требуемой терапии и ограничения

активности пациента. Не менее важным и, самое главное, доступным является определение этиологических фенотипов БА. В соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии), БА, опосредованную иммунологическими механизмами, следует называть аллергической [8]. Если доказано участие IgE-антител в формировании БА, то следует обозначать ее как IgE-опосредованную аллергическую БА или, с определенным допущением, как атопическую БА (“атопия” более строгое понятие, подразумевающее прежде всего генетическую предрасположенность к синтезу IgE-антител). Бронхиальная астма, основу патогенеза которой не составляют IgE-антитела, является не-IgE-обусловленной или неатопической.

Объективными различиями указанных фенотипов БА (атопической и неатопической) являются положительные кожные пробы с аллергенами и связь клинических симптомов атопической БА с контактами с этими аллергенами. Примером неаллергической БА служит аспириновая БА, основу патогенеза которой составляет неаллергическая неиммунная непереносимость ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приводящая к нарушению нормального обмена арахидоновой кислоты и избыточному образованию цистеиниловых лейкотриенов. Еще один этиологический фенотип – профессиональная БА, которая в большинстве случаев относится к IgE-опосредованной аллергической БА, ибо большинство профессиональных sensibilizаторов являются аллергенами, способными вызывать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой, являются раздражителями (соли никеля, платины, изоцианаты, формальдегид и др.) и могут вызывать развитие бронхиальной гиперреактивности и формирование БА, индуцированной раздражителями. В табл. 2 приведена характеристика основных этиологических фенотипов БА.



Таблица 2. Сравнительная характеристика этиологических фенотипов атопической, неатопической и аспириновой БА

Основные характеристики	Атопическая БА	Неатопическая БА	Аспириновая БА
Возраст начала	Детство/юношество	Чаще после 40 лет	20–40 лет (женщины)
Семейный анамнез атопии	+	–	–
Другие проявления атопии	+	–	–
Ринит	+	+/-	–
Полипозный риносинусит	–	–	+
Непереносимость АСК/НПВП	–	–	+
Кожные тесты с аллергенами	+	–	–
Общий IgE	Повышен	Норма	Норма
Антигенспецифический IgE	+	–	–
Эффективность элиминации триггера	+	–	+
Эффективность ИГКС	+	+	+
Эффективность антилейкотриеновых препаратов	+	+/-	+
Эффективность АСИТ	+	–	–
Эффективность анти-IgE-антител	+	?	–

Обозначения: АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Фенотипы, определяемые типом воспаления, отражают преимущественный тип клеток, вовлеченных в это воспаление. При исследованиях методом индуцированной мокроты у взрослых больных БА с наибольшим постоянством выявляются два типа воспаления – эозинофильное и неэозинофильное. По данным некоторых исследований, предлагается выделять 4 типа воспаления при БА: эозинофильное (эозинофилы >3% в индуцированной мокроте), нейтрофильное (нейтрофилы >61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [9]. Эозинофильная БА наиболее известный фенотип. Существует множество исследований, в которых обнаруживался преимущественно эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях по крайней мере у половины больных БА. Вместе с тем ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) эффективно подавляют эозинофи-

лию мокроты, что может существенно исказить результаты исследований. Эозинофильное воспаление определяется у больных атопической, неатопической, аспириновой и профессиональной БА, т.е. этиологический триггер, по-видимому, по крайней мере у взрослых, не определяет тип воспаления при БА [10, 11]. Персистирующее эозинофильное воспаление выявляют у больных тяжелой БА, и его наличие тесно связано с риском тяжелых обострений БА [12, 13]. Еще более значимым является определение типа воспаления при БА в качестве ориентира для выбора терапии. Другой биологический фенотип БА характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением. Этот тип воспаления нередко находят при аутопсии у пациентов, умерших в результате тяжелого обострения БА [7]. Механизм нейтрофильного воспаления до конца не ясен, предполагают, что оно может развиваться в слизистой дыхательных путей в ответ на воздействие сигаретного дыма, аэрополлютантов, профессиональных сенсибилизаторов (особенно мелких корпускулярных частиц или изоцианатов), вирусов и бактерий. Нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8), нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9, последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [14, 15]. Активация этих энзимов может модифицировать структуру дыхательных путей и обуславливать прогрессирующее снижение функции легких. В любом случае, нейтрофильное воспаление при БА связано со значительным уменьшением ответа на терапию ИГКС и пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) [16, 17]. Кроме того, сама терапия высокими дозами ГКС, прежде всего системных, может приводить к девиации воспаления в сторону преобладания нейтрофильного типа, так как ГКС способны тормозить апоптоз нейтрофилов, что было показано в исследовании *in vitro* [18, 19]. В настоящее время не определен маркер нейтрофильного воспаления при БА, который мог бы служить критерием эффективности терапии, в отличие от эозинофильного биофенотипа БА, при котором уровень эозинофилов в индуцированной мокроте и концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе могут служить инвазивными биомаркерами интенсивности воспаления в нижних дыхательных путях и эффективности проводимой терапии [20]. Малогранулоцитарный биофенотип БА наименее изучен. Он характеризуется отсутствием значимого количества воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы и лимфо-



Рис. 1. Фенотипы БА, выделенные с помощью кластерного анализа P. Haldar et al. [22].

циты, в дыхательных путях у больных БА. Существует несколько предположений относительно этого биофенотипа БА. Возможно, это просто результат отсутствия воспалительных клеток в биопсийном материале, в таком случае это “псевдомалогранулоцитарный биофенотип”, а может быть, это нетрадиционное воспаление, которое формируется путем активации резидентных клеток: тучных, эпителиальных и гладкомышечных [7]. Не исключено, что малогранулоцитарный тип воспаления может быть транзиторным [21]. Не существует биомаркера этого фенотипа, его выявляют методом исключения эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления БА.

Однако традиционный подход к определению фенотипа БА с помощью классификации на основании клинических, функциональных, воспалительных, этиологических параметров позволяет учесть лишь один параметр, что приводит к односторонней характеристике и, соответственно, к формированию множества фенотипов (см. табл. 1), которые непонятно как соотносятся друг с другом. В последнее время появился другой подход к выделению фенотипов БА, с применением кластерного анализа. В двух первых и наиболее известных исследованиях фенотипов БА с помощью кластерного анализа были выявлены 5 сходных кластеров заболевания среди взрослых пациентов (рис. 1, табл. 3) [22, 23].

В обоих исследованиях (одно выполнено в Великобритании, другое – в США) были выделены

три кластера аллергической БА с дебютом в детском возрасте, два из которых характеризовались легким или среднетяжелым течением и благоприятными исходами (кластеры 1 и 2 в табл. 3) и один – тяжелым течением (кластер 4 в табл. 3). Сходным оказался и фенотип БА, сочетающейся с ожирением (кластер 3 в табл. 3), представленный преимущественно женщинами с поздним дебютом БА. Больше общих характеристик, чем различий, оказалось и в фенотипе тяжелой БА с поздним дебютом и выраженным нарушением функции легких (кластер 5 в табл. 3).

Недавно было выполнено аналогичное исследование в Корее, включавшее две большие когорты пациентов с БА [24]. В этом исследовании было идентифицировано 4 кластера БА (рис. 2). Кластер А – курящие пациенты с БА; кластер В – пациенты, у которых отмечался наиболее низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), у многих из них имелась атопия; кластер С – больные с ранней атопической БА; кластер D – больные с наиболее высоким $ОФВ_1$ и средним возрастом дебюта БА 50 лет.

Кластеры БА, выделенные корейскими исследователями, несколько отличаются от кластеров, идентифицированных в описанных выше английском и американском исследованиях. Указанные различия вполне закономерны: корейское исследование было выполнено на азиатской популяции больных БА, кроме того, учитывались иные характеристики, наиболее значимые в данной



Таблица 3. Кластеры БА, выделенные в исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program) [23]

Кластер	Характеристика
1. Легкая аллергическая БА	Раннее начало; 80% женщины; ФВД нормальная; <2 препаратов для контроля; минимальная потребность в ресурсах ЗО; эозинофилы ↓
2. Легкая/среднетяжелая аллергическая БА с обострениями	Наиболее общий кластер; 67% женщины; пограничный ОФВ ₁ , нормальный после использования КДБА; <2 препаратов для контроля; низкая потребность в ресурсах ЗО, иногда курсы системных ГКС; эозинофилы ↓
3. Среднетяжелая/тяжелая БА с поздним началом	Старший возраст, позднее начало; повышенный ИМТ; 71% женщины; редко атопия; среднее снижение ОФВ ₁ с некоторой обратимостью; высокие дозы ИГКС; >3 препаратов для контроля; периодически курсы системных ГКС; эозинофилы ↑
4. Тяжелая переменная аллергическая БА	Молодой возраст, раннее начало; 53% женщины; выраженное снижение ОФВ ₁ с высокой обратимостью; переменное течение с обострениями, требующими системных ГКС; эозинофилы ↑
5. БА с тяжелой фиксированной обструкцией (ХОБЛ-подобная БА)	Пожилой возраст, позднее начало и длительное течение; 63% женщины; редко атопия; выраженное снижение ОФВ ₁ , малообратимое; системные ГКС; часто повышен ИМТ, ГЭРБ; высокая потребность в ресурсах ЗО; нейтрофилы и эозинофилы ↑

Обозначения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЗО – здравоохранение, ИМТ – индекс массы тела, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую секунду, ФВД – функция внешнего дыхания.

стране и, что особенно важно, которые возможно определить в реальной клинической практике. За основу кластерного анализа были взяты ОФВ₁, индекс массы тела (ИМТ), возраст дебюта БА, атопический статус, статус курения, использование ресурсов здравоохранения при обострении БА. К примеру, в кластерном анализе P. Haldar et al. учитывались атопия, тип воспаления в нижних дыхательных путях, переменность пиковой скорости выдоха (ПСВ), контроль БА, пол, возраст дебюта БА и ИМТ, а анализ W.C. Moore et al. включал 34 характеристики заболевания [22, 23]. В оба этих исследования не включали курящих пациентов с БА, а лишь бывших курильщиков со стажем курения менее 10 пачек-лет. Вместе с тем курящие пациенты с БА далеко не редкость, и в нашей стране их доля составляет до 32%, причем среди лиц молодого возраста [25].

Результаты более ранних исследований, проведенных в США и Европе, свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от таковой в общей популяции и составляет от 25 до 35% [26, 27]. За последние годы частота курения среди больных БА снизилась, особенно в США, но эта тенденция пока слабо выражена в нашей стране, поэтому фенотип БА курильщика по-прежнему актуален для отечественной клинической практики [28].

Вместе с тем фенотипы, выделенные на основании кластерного анализа или клинических/биологических характеристик, не отражают патобиологического механизма, приводящего к формированию фенотипа БА, тогда как именно знание этого механизма позволит разработать и проводить патогенетическую целевую терапию. Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так называемых **эндотипов** БА, является самой насущной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой [29]. Согласно определению G.P. Anderson, *эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом* [30]. Один эндотип БА может включать несколько фенотипов, и специфический фенотип может присутствовать в нескольких эндотипах. Попытка выделения и характеристики эндотипов БА была сделана в консенсусе PRACTALL (PRACTical ALLergy), созданном европейскими и американскими экспертами [31]. Авторы для определения эндотипов выбрали 7 параметров (клинические характеристики, биомаркеры, функция легких, генетические параметры, гистопатология, эпидемио-

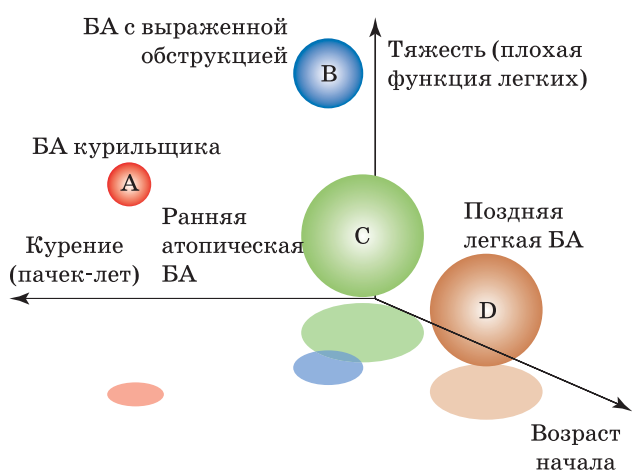


Рис. 2. Кластеры БА, выделенные в корейском исследовании (размер сферы отражает размер популяции больных, оказавшихся в данном кластере) [24].

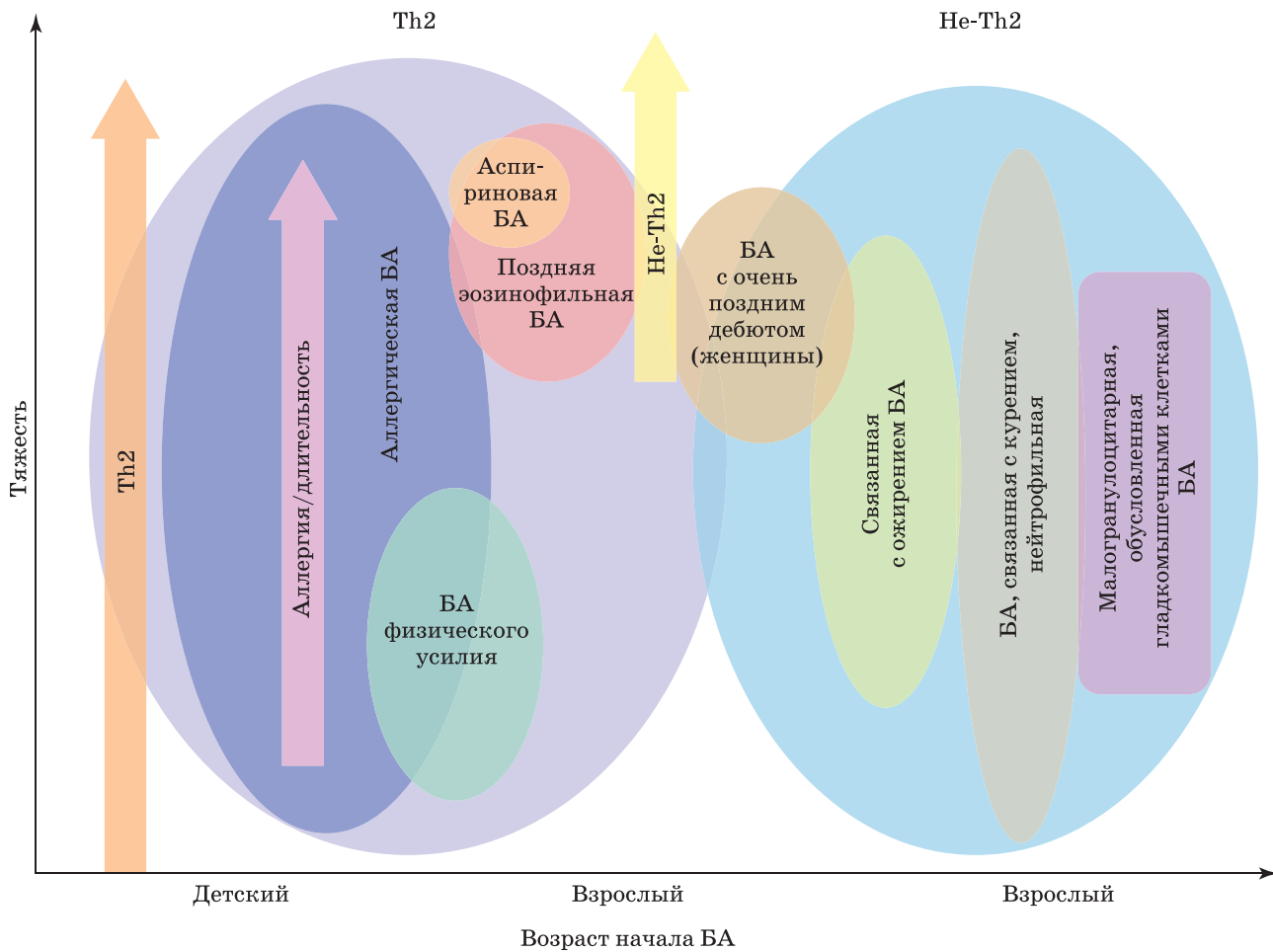


Рис. 3. Теоретическая группировка развивающихся фенотипов БА на основании различий между Th2-высокой БА и не-Th2-БА [34].

логия и ответ на терапию). Каждый эндотип БА должен был удовлетворять по крайней мере 5 из 7 параметров. На основании этих условий было предложено выделять 6 эндотипов БА: аспириновая БА; БА, ассоциированная с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (микозом); аллергическая БА у взрослых; свистящие хрипы у детей с высоким риском БА; поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией; БА лыжников. И хотя в большинстве случаев истинный патобиологический механизм этих эндотипов малопонятен, а некоторые характеристики, предложенные для описания патобиологического механизма, совпадают с характеристиками, присущими фенотипу БА, тем не менее этот подход может в последующем способствовать определению молекулярных основ эндотипов БА и совершенствованию патогенетической терапии.

Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных сурrogатных маркеров ИЛ-13/ИЛ-4 – цитокинов Т-хелперов 2-го типа (Th2) воспаления (CLCA1,

периостин и серпин В2) – эпителиальными клетками слизистой бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой бронхов у “наивных”, т.е. не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и у здоровых лиц (контрольная группа) [32, 33]. Было установлено, что примерно у половины больных БА имел место высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как у остальных – такой же, как у здоровых субъектов.

При дальнейшем исследовании ИЛ-13 и ИЛ-5 с помощью количественной полимеразной цепной реакции подтвердилась гипотеза, что популяция больных БА гетерогенна: у части пациентов отмечалась высокая степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как у других – низкая выраженность Th2-воспаления. В соответствии с этой концепцией S. Wenzel была предложена теоретическая группировка фенотипов БА (рис. 3) [34].

В основе аллергической БА, аспириновой БА, БА с доминированием бронхоспазма в ответ на



физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно Th2-воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-Th2-воспаление. Как, собственно, следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное воспаление или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Th2-профиля незначима.

Таким образом, БА характеризуется гетерогенностью и существованием многих различных фенотипов и эндотипов, некоторые из которых довольно просто определить в реальной клинической практике. К примеру, этиологические фенотипы БА, БА курильщика, БА, ассоциированная с ожирением, фенотип БА с частыми обострениями, как правило, не вызывают особых трудностей верификации, но вместе с тем определяют особенности терапии. Сложнее выявить биофенотипы БА или дифференцировать позднюю БА с малообратимой или фиксированной обструкцией бронхов от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Такой же сложной задачей является определение одновременного наличия БА и ХОБЛ у одного и того же пациента, так называемого “синдрома сочетания, или перекреста БА–ХОБЛ” (asthma–COPD overlap syndrome).

Возможности терапии с учетом фенотипа БА

Примерами давно и успешно используемых методов фенотипспецифической терапии БА служат элиминационные мероприятия в отношении специфического аллергена(ов) и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которые являются абсолютной прерогативой **атопического фенотипа БА**. Действительно, АСИТ может быть альтернативой длительной поддерживающей терапии ИГКС у пациентов с легкой персистирующей атопической БА, особенно при сочетании с аллергическим ринитом. В трех метаанализах клинических исследований (КИ) эффективности подкожной АСИТ при БА – в 1995 г. (20 КИ), в 2003 г. (75 КИ) и в 2010 г. (88 КИ) было продемонстрировано уменьшение симптомов БА, сокращение потребности в бронхолитической терапии и значительное снижение специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности (БГР) по сравнению с показателями группы плацебо [35–37]. В метаанализе 25 КИ по изучению сублингвальной АСИТ при БА (1706 пациентов) также была показана клиниче-

ская эффективность сублингвальной АСИТ при атопической БА [38].

Российские аллергологи-иммунологи традиционно успешно применяют подкожную АСИТ, а в последние годы сублингвальную АСИТ для лечения легкой, а иногда и среднетяжелой контролируемой атопической БА.

Анти-IgE-терапия (омализумаб, Ксолар) – еще один пример фенотипспецифического лечения. Больные, относящиеся к фенотипу **тяжелой атопической БА**, составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА, и, по данным анализа W.C. Moore et al., этот фенотип развивается из легкой и среднетяжелой атопической БА [23, 39].

У пациентов, принадлежащих к этому фенотипу тяжелой БА, наблюдается широкий спектр сенсибилизации к аллергенам и, соответственно, кожных проб, высокий уровень IgE в крови и отягощенный семейный анамнез по БА. Именно эта БА является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии в настоящее время [40]. В обзоре 8 плацебоконтролируемых исследований омализумаба, включавших больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА, отмечалось достоверное снижение частоты обострений и достижение лучшего контроля БА у пациентов, получавших препарат, в сравнении с плацебо [41].

Существует много исследований эффективности омализумаба, проведенных в условиях реальной клинической практики, которые были выполнены в разных странах мира, в том числе в нашей стране [42]. Во всех этих исследованиях отмечено, что омализумаб (Ксолар) является эффективным препаратом в терапии тяжелой и среднетяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) или другими препаратами (антилейкотриеновые препараты, теofilлины), у детей (с 6 лет), подростков и взрослых. Омализумаб значительно снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, уменьшает потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), системных (пероральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

Как известно, ИГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов, но также установлено, что наибольший эффект от лечения ИГКС наблюдается у пациентов с **эозинофильной БА** [16, 17]. Уменьшение интенсивности эозинофильного воспаления, оцениваемой по проценту эозинофилов в индуцированной мокроте, приводит к сокраще-



нию числа обострений БА в 3 раза большему, чем при традиционном (клинико-функциональном) мониторинге терапии БА [12]. Практически все существующие молекулы ИГКС доступны и применяются в нашей стране: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фуруат. Два последних препарата (циклесонид и мометазона фуруат) являются наиболее современными ИГКС, обладающими высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при персистирующей БА разной степени тяжести [43, 44].

Особенность молекулы циклесонида (Альвеско, дозированный аэрозольный ингалятор) заключается в том, что она неактивна, т.е. является пролекарством и активируется в фармакологически активный метаболит – дезциклесонид – эстеразами легких, что позволяет избежать как локальных, так и системных побочных эффектов. Мометазона фуруат (Асманекс Твистхейлер) обладает самой высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору в сравнении с другими ИГКС, что обуславливает выраженный противовоспалительный эффект препарата при низкой свободной концентрации в плазме крови за счет 98% связывания с альбумином. Мометазона фуруат представлен в виде порошкового дозированного ингалятора, прост в применении, что делает препарат привлекательным для пациентов, испытывающих трудности с использованием дозированных аэрозольных ингаляторов. Фармакологические и фармакокинетические свойства мометазона фуруата и циклесонида позволяют применять эти препараты однократно, особенно в диапазоне низких/средних доз, что повышает приверженность пациентов к лечению и способствует достижению и поддержанию контроля над заболеванием [45].

Два года назад было выполнено обширное исследование, включавшее 995 взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА, в котором методом индуцированной мокроты определяли частоту неэозинофильного воспаления у больных БА [46]. Эозинофильный тип воспаления (>2% эозинофилов) был установлен у 36% ИГКС-“наивных” пациентов и у 17% больных, получавших ИГКС, причем при повторных, серийных исследованиях у 22% больных отмечалась персистирующая эозинофилия, у 31% – интермиттирующая и у 47% – неэозинофильный тип воспаления. Авторы заключают, что примерно у половины пациентов с легкой и среднетяжелой БА имеют место **неэозинофильный биофенотип БА** и субоптимальный ответ на ИГКС. Подтверждением данного заключения служат результаты, полученные в исследовании

P.G. Woodruff et al., которое уже частично обсуждалось выше [32]. В этом исследовании после генетического анализа и определения уровня цитокинов Th2-профиля пациентам была назначена терапия ИГКС (флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в день на протяжении 8 нед). Значимый ответ на лечение, оцениваемый по приросту $ОФВ_1$, наблюдался через 4 и 8 нед терапии у пациентов с высокой активностью Th2-воспаления в слизистой, эозинофилией крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. В то же время у 48% пациентов с низким Th2-профилем воспаления ответ на флутиказона пропионат (в отношении прироста $ОФВ_1$) был таким же, как на плацебо. К формированию не эозинофильного, а скорее нейтрофильного воспаления при БА может помимо курения приводить и сопутствующее ожирение, отмечен нейтрофильный тип воспаления у женщин с поздней менопаузальной БА [47–49].

Таким образом, существует несколько фенотипов БА, при которых с большой вероятностью будет иметь место сниженный ответ на монотерапию ИГКС: **БА курильщика; БА в сочетании с ожирением; синдром БА–ХОБЛ; поздняя менопаузальная БА у женщин**. Для этих пациентов лучшей стратегией длительной терапии БА является назначение комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА или, в качестве альтернативы, ИГКС + антилейкотриеновые препараты (последние представлены на отечественном рынке только антагонистами лейкотриеновых рецепторов). Ингаляционные ГКС и ДДБА обладают спаринговыми эффектами, приводящими к выраженному редуцированию воспаления в дыхательных путях, снижению БГР и, возможно, ремоделирования бронхиальной стенки, уменьшению симптомов и потребности в КДБА, увеличению функции легких, сокращению числа обострений и риска смертельного исхода БА [50].

В итоге комбинации ИГКС и ДДБА позволяют достичь контроля БА у большего количества больных при меньшей дозе ИГКС, улучшают качество жизни и способствуют более высокой приверженности лечению [1].

Еще один важный фенотип с точки зрения исхода заболевания – **БА с частыми обострениями**. Частые обострения у больных БА связаны с более выраженным снижением функции легких, а тяжелые обострения, кроме того, с риском смертельного исхода [51, 52]. В исследовании T.R. Bai et al. оценивали функцию легких и частоту обострений у 93 взрослых больных среднетяжелой и тяжелой БА на протяжении 11 лет [51]. Как показали результаты исследования, у пациентов с частыми обострениями БА отмечались более низкая функция легких и ускорен-

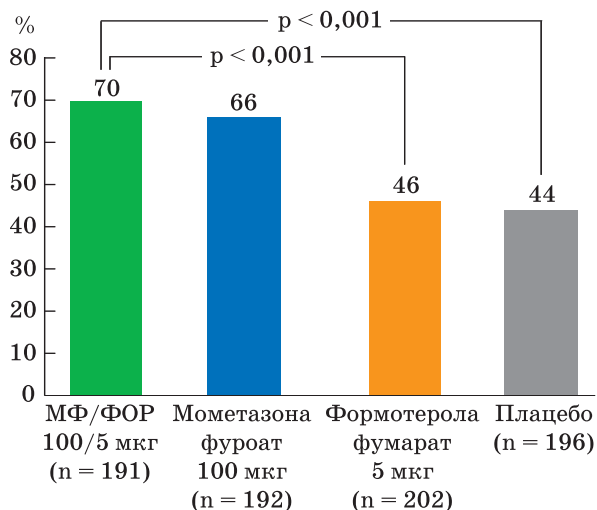


Рис. 4. Количество пациентов, у которых отсутствовали тяжелые обострения БА на фоне терапии (все исследуемые препараты применяли по 2 ингаляции 2 раза в день) [54].

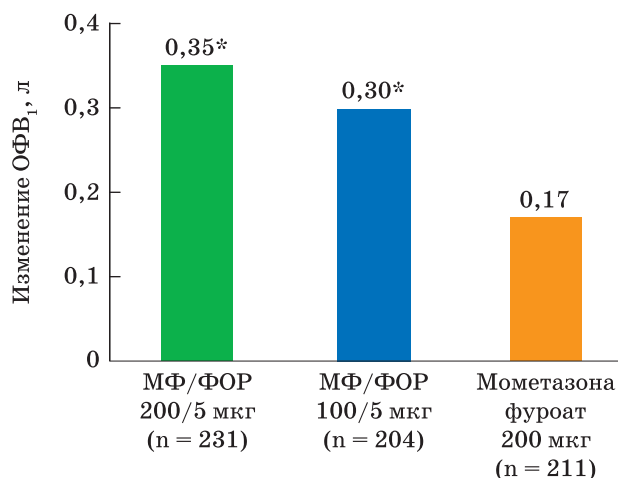


Рис. 5. Изменение ОФВ₁ по сравнению с исходным стандартизованным значением через 12 нед терапии (по 2 ингаляции 2 раза в день) [55]. * p < 0,001 по сравнению с группой мометазона фуруата 200 мкг.

ное снижение ОФВ₁ в среднем за год (30,2 мл), чем у пациентов с редкими обострениями БА (16,9 мл). Персистирующие неконтролируемые симптомы БА связаны с риском развития тяжелого обострения БА, а значимыми предикторами тяжелого обострения являются перенесенное в предыдущем году обострение, потребовавшее применения пероральных ГКС, или госпитализации, или обращения за неотложной помощью, а также низкий показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), высокая БГР и эозинофилия крови и мокроты [52].

В многочисленных рандомизированных КИ было продемонстрировано снижение частоты обострений у пациентов с персистирующей БА в

результате терапии различными комбинациями ИГКС/ДДБА [53]. К примеру, при использовании мометазона фуруата/формотерола (МФ/ФОР, Зенхейл), наиболее нового комбинированного препарата для отечественного фармацевтического рынка и клинической практики, наблюдалось снижение частоты тяжелых обострений у 70% больных БА за 26-недельный период (рис. 4) [54]. В этом исследовании тяжелое обострение БА определялось как наличие любого из следующих признаков: уменьшение ОФВ₁ на 20%; уменьшение ПСВ на 30% в течение двух последовательных дней; приступ БА, характеризующийся как клиническое ухудшение ее течения, при котором потребовалось применение неотложной терапии или терапии системными ГКС. При этом следует отметить, что снижение частоты обострений БА было достигнуто при применении средних доз препарата (400/20 мкг/сут МФ/ФОР).

У пациентов с БА скорость снижения функции легких в среднем за год различная, вероятно из-за гетерогенности фенотипов. Улучшение функции легких является одной из целей терапии БА независимо от фенотипа, и эта цель особенно значима у пациентов со сниженной функцией и/или имеющих ускоренное снижение функции легких. Это пожилые пациенты, курящие больные БА, пациенты с синдромом БА-ХОБЛ, больные БА с малообратимой персистирующей обструкцией бронхов. Для таких пациентов в качестве приоритетной стратегии должна быть рассмотрена терапия ИГКС/ДДБА, обеспечивающая наиболее эффективное улучшение функции легких. В исследовании по изучению влияния МФ/ФОР на функцию легких обе дозы препарата (100/5 и 200/5 мкг), применяемые по 2 ингаляции 2 раза в день, привели к достоверному улучшению функции легких через 12 нед терапии, и это улучшение было более выраженным в сравнении с показателями у пациентов, получавших мометазона фуруат (рис. 5) [55].

Ранее нами уже обсуждалась терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов в зависимости от фенотипа БА, поэтому нижеприведенные выводы основываются также на данных предыдущих публикаций [56–58].

Выводы

- Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, проявляющееся различными фенотипами, которые требуют разных подходов к терапии.
- Выявление этиологических фенотипов БА, фенотипов БА курильщика, БА, ассоциированной с ожирением, БА с частыми обострениями, БА с малообратимой или фиксированной персистирующей обструкцией бронхов, как пра-



вило, проводится врачами-специалистами и не вызывает особых трудностей.

- Определение фенотипов БА, обусловленных типом воспаления, требует проведения специальных методов исследования, пока малодоступных в реальной клинической практике.
- Аллергенспецифическая иммунотерапия является фенотипспецифическим видом лечения, доказавшим свою эффективность при IgE-обусловленной аллергической БА.
- Анти-IgE-терапия (омализумаб) эффективна при тяжелой IgE-опосредованной аллергической БА.
- Ингаляционные ГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов, но наибольший эффект ИГКС отмечается у пациентов с эозинофильной БА.
- Назначение ИГКС/ДДБА является приоритетной стратегией у пациентов, у которых не удается достигнуть контроля над заболеванием при использовании низких/средних доз ИГКС, а также предпочтительным и первостепенным выбором для больных с фенотипами БА с частыми обострениями, БА с малообратимой или фиксированной обструкцией бронхов.
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов эффективны в уменьшении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, при аспириновой БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом, БА курильщиков и, возможно, при БА, ассоциированной с ожирением.

Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2014 // www.ginasthma.com
2. Demoly P. et al. // *Eur. Respir. Rev.* 2010. V. 19. P. 150.
3. Rackemann F.M. // *Am. J. Med. Sci.* 1921. V. 12. P. 802.
4. Адо А.Д., Булатов П.К. // Материалы к V межобластной научной конференции терапевтов. Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания / Под ред. П.К. Булатова. Л., 1969. С. 258–265.
5. Turner-Warwick M. // *Br. J. Dis. Chest.* 1977. V. 71. P. 73.
6. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь. Л., 1982.
7. Wenzel S. // *Lancet.* 2006. V. 368. P. 804.
8. Johansson S.G. et al. // *Allergy.* 2001. V. 56. P. 813.
9. Simpson J.L. et al. // *Respirology.* 2006. V. 11. P. 54.
10. Nasser S.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. V. 153. P. 90.
11. Frew A.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 151. P. 340.
12. Green R.H. et al. // *Lancet.* 2002. V. 360. P. 1715.
13. Jayaram L. et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 483.
14. Simpson J.L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. P. 559.
15. Cundall M. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 112. P. 1064.
16. Green R.H. et al. // *Thorax.* 2002. V. 57. P. 875.
17. Berry M. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 1043.
18. Cox G. // *J. Immunol.* 1995. V. 154. P. 4719.
19. Nguyen L.T. et al. // *Respir. Med.* 2005. V. 99. P. 200.
20. Petsky H.L. et al. // *Thorax.* 2012. V. 67. P. 199.
21. Green R.H., Pavord I. // *Thorax.* 2012. V. 67. P. 665.
22. Haldar P. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. P. 218.
23. Moore W.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 181. P. 315.
24. Kim T.B. et al. // *Eur. Respir. J.* 2013. V. 41. P. 1308.
25. Семынина Н.М. Оценка качества жизни никотинзависимых больных бронхиальной астмой молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2010.
26. Peters J.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 159. P. 760.
27. Siroux V. et al. // *Eur. Respir. J.* 2000. V. 15. P. 470.
28. Ненашева Н.М. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2013. № 1. С. 4.
29. Wenzel S. // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. V. 42. P. 650.
30. Anderson G.P. // *Lancet.* 2008. V. 372. P. 1107.
31. Lötvall J. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. P. 355.
32. Woodruff P.G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 180. P. 388.
33. Bhakta N., Woodruff P.G. // *Immunol. Rev.* 2011. V. 241. P. 220.
34. Wenzel S. // *Nat. Med.* 2012. V. 18. P. 716.
35. Abramson M.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 151. P. 969.
36. Abramson M.J. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. № 4. CD001186.
37. Abramson M.J. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 8. CD001186.
38. Calamita Z. et al. // *Allergy.* 2006. V. 61. P. 1162.
39. Difficult-to-Treat Severe Asthma / Ed. by K.F. Chung et al. *Eur. Respir. Mon.* 2011. V. 51.
40. Walter S. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD003559.
41. Rodrigo G.J. et al. // *Chest.* 2011. V. 139. P. 28.
42. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2009. № 3. С. 75.
43. Deeks E.D. et al. // *Drugs.* 2008. V. 68. P. 1741.
44. Tan R.A., Corren J. // *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008. V. 4. P. 1201.
45. Ненашева Н.М. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 3. С. 26.
46. McGrath K.W. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. V. 185. P. 612.
47. Holguin F. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. P. 1486.
48. Berthon B. et al. // *Respirology.* 2013. V. 18. P. 447.
49. Foschino Barbaro M.P. et al. // *Allergy.* 2010. V. 65. P. 1306.
50. Barnes P.J. // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 182.
51. Bai T.R. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 30. P. 452.
52. Wu A.C. et al. // *Chest.* 2011. V. 140. P. 100.
53. Ducharme F.M. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 4. CD005533.
54. Nathan R.A. et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2010. V. 31. P. 269.
55. Weinstein S.F. et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2010. V. 31. P. 280.
56. Ненашева Н.М. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 4. С. 10.
57. Ненашева Н.М. // *Рос. аллергол. журн.* 2013. № 5. С. 46.
58. Ненашева Н.М. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2014. № 1. С. 2.