

Т.А. Перцева, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, Е.В. Мироненко, к.м.н., кафедра факультетської терапії Дніпропетровської медичної академії

## Фенотипы бронхиальной астмы: история изучения и современное состояние вопроса

В отличие от многих заболеваний, вину за возникновение которых можно возложить на образ жизни современного человека, астма известна с древних времен. Термин «астма» происходит от греческого слова, означающего одышку или дыхание с открытым ртом.

Основатель пневмохимии Ван Гельмонт (XVII в.) разделял астму по типам затруднения дыхания на мокрую, сопровождающуюся отхаркиванием флегмы, и сухую.

Впервые классификация астмы, основанная на причинах ее возникновения, была предложена А.Д. Адо и П.К. Булатовым в 1969 г.

В настоящее время несколько утратила значение классификация бронхиальной астмы (БА), предложенная Г.Б. Федосеевым (1982), в которой наряду с другими классификационными критериями были выделены различные клинико-патогенетические варианты, характеризующие разнообразие патофизиологических механизмов возникновения и развития заболевания: атопический, инфекционнозависимый, аутоиммунный, глюкокортикоидный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновая БА, первично измененная реактивность бронхов.

Некоторые авторы выделяют также особые формы БА, к которым относят вышеупомянутую аспириновую, астму физического усилия, профессиональную и даже скрытую форму астмы, или кашлевую.



Т.А. Перцева

Современная классификация построена не по этиотропному принципу, а по принципу оценки степени тяжести течения БА (согласно приказу № 128 МЗ Украины) и уровню контроля ее во время проводимой терапии (GINA, 2011). Однако в последнее время в респираторной медицине стали снова уделять внимание так называемым фенотипам БА.

**Фенотип** — совокупность характеристик, присущих индивидууму на определенной стадии развития. Фенотип, в том числе и фенотип заболевания у каждого пациента, формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешних средовых факторов.

БА — это комплексное заболевание, включающее несколько различных фенотипов, которые, вероятно, имеют различную этиологию, клиническую картину и ответ на проводимую терапию. Отдельные фенотипы БА были выделены давно, однако их характеристики основывались на малом количестве наблюдений. Так, наиболее дискуссионным до сегодняшнего дня остается вопрос аллергического и неаллергического фенотипов. Также было предложено разделение на фенотипы по клиническим и физиологическим особенностям (тяжесть течения, возраст на момент начала заболевания и степень бронхиальной обструкции), по триггерам астмы (физическая нагрузка, аллергены, ирританты и профессиональные вредности) и по клеточным особенностям воспаления (эозинофильное или нейтрофильное).

### Фенотип: тяжелая БА

Клиническому фенотипу тяжелой БА уделяется большое внимание, поскольку 80% общих затрат на лечение астмы приходится на 20% пациентов, страдающих более тяжелой ее формой.

Термин «тяжелая БА» подразумевает целый ряд понятий, которые объединяет угрожающее жизни состояние:

- тяжелое обострение БА;
- фатальная астма;
- внезапно возникшая тяжелая астматическая атака;
- медленно развивающаяся астматическая атака;
- нестабильная астма;
- хроническая тяжелая астма.

Термины «внезапно возникшая тяжелая астматическая атака» и «медленно развивающаяся астматическая атака» чаще всего отражают процессы обострения заболевания.

Термины «нестабильная астма» и «хронически тяжело протекающая астма» отражают особенности хронического течения заболевания.

**Нестабильная астма** — относительно новый термин для нашей медицины. Этим термином описываются больные БА с якобы хорошо подобранным лечением, но с внезапно возникающими тяжелыми обострениями. Ярким примером может служить аспириновая форма болезни, когда внезапно тяжелое обострение провоцируется приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В основе выделения нестабильной БА лежит феномен гиперреактивности.

Выделяют две формы нестабильной БА. Первая характеризуется высокой степенью вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ), хотя лечение подобрано на основании формуляра. В клинической картине таких больных преобладают симптомы внезапного обострения БА. Обострению заболевания предшествует большой перепад в показателях утренней и вечерней ПСВ, превышающий 20%. Эти изменения всегда должны настораживать врача, у таких больных проводимая терапия должна быть подвергнута тщательной ревизии в отношении ингаляционных глюкокортикоидов и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов. Возможно, что нестабильность связана с ингаляторами, которые содержат фреон, поэтому, назначив эти же препараты в виде сухого порошка, можно значительно улучшить состояние больных.

Вторая клиническая форма нестабильной БА характеризуется внезапным развитием тяжелого обострения, хотя исходно больной человек получал индивидуально подобранное лечение с хорошим эффектом. Примером такого клинического варианта служат больные с переносимостью аспирина и других НПВП, у которых при хорошем исходном состоянии может разыграться тяжелейшее обострение после приема провоцирующего лекарства.

Термин «хроническая тяжело протекающая БА» применяют в тех случаях, когда болезнь плохо контролируется ингаляционными глюкокортикоидами; возникает необходимость назначать системные стероидные препараты. Критериями тяжелой астмы являются: постоянное наличие симптомов, частые ночные симптомы, ограничение физической активности и сна из-за симптомов астмы, а также неудовлетворительные функциональные показатели (ПСВ или объем форсированного выдоха за первую секунду не превышает 60% от должных или лучших показателей; суточный разброс превышает 30%).

Термин «фатальная астма» используют для описания внезапной смерти у больного, страдающего БА.

В Великобритании в середине 60-х годов наблюдалась эпидемия смертей у больных с БА, которую связали с бесконтрольным использованием в высоких дозах неселективных симпатомиметиков. В тот период были описаны внезапные смерти больных БА, которые случались на фоне спокойного дыхания больных. Экспериментальные данные показали, что симпатомиметики могут оказывать кардиотоксическое действие, особенно при гипоксических состояниях; с этим неблагоприятным действием симпатомиметиков связывают возможность развития фибрилляции желудочков и внезапной смерти больного при удовлетворительном исходном состоянии дыхательной функции. Необходимо отметить, что в отечественной медицине многие вопросы, связанные с внезапной смертью больных БА, изучены недостаточно.

Таким образом, «тяжелая форма БА» не является однородным понятием, объединяя целый ряд синдромов, отражающих степень тяжести болезни, снижение эффективности бронхорасширяющих препаратов, вплоть до парадоксального действия, и угрожающее жизни больного человека обострение.

### Фенотип: астма второй половины жизни

Клинический фенотип астмы во второй половине жизни является новым, но очень важным вариантом заболевания. Ранее считалось, что вторая половина жизни — это удел больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Это обусловлено прежде всего старением в популяции больных астмой. Астма становится более частым заболеванием именно в зрелом возрасте, чего ранее не отмечалось и не было описано.

Астма у пациентов старших возрастных групп нередко является причиной смерти.

С момента публикации первых рекомендаций по лечению БА (более 30 лет тому назад) существовала тенденция к созданию унифицированных рекомендаций, пригодных для лечения пациентов всех возрастных групп. Этому способствовало понимание того факта, что в основе БА всегда лежат общие патогенетические механизмы и единый воспалительный процесс, данные литературы, доказывающие эффективность основных лекарственных препаратов для поддерживающей терапии и облегчения симптомов, а также стремление унифицировать методы лечения пациентов с БА в различных возрастных группах. Различные возрастные группы включают детей в возрасте 5 лет и младше (иногда обозначаемых как детей дошкольного возраста), детей в возрасте старше 5 лет, подростков, взрослых и пожилых лиц. Большинство различий между группами касаются характера течения БА и сопутствующих заболеваний. Однако также имеются важные различия в подходах к диагностике, критериях оценки степени тяжести и уровня контроля БА, ответе на разные классы лекарственных препаратов, методах налаживания сотрудничества с пациентом и членами его семьи с целью создания плана терапии и его выполнения, трудностях психосоциального порядка, возникающих в различные периоды жизни.

У пожилых лиц недиагностированная БА служит частой причиной респираторных симптомов, которые проходят на фоне терапии; наличие сопутствующих заболеваний осложняет диагностику. При наличии свистящих хрипов, одышки и кашля, обусловленных левожелудочковой недостаточностью, иногда говорят о сердечной астме. Этот термин может вводить в заблуждение, и его использование не рекомендуется. Увеличение выраженности симптомов при физической нагрузке и в ночное время может еще больше затруднить диагностику, поскольку встречается как при БА, так и при левожелудочковой недостаточности. Пациенты этой возрастной группы часто используют

$\beta$ -блокаторы, в том числе топические (при глаукоме). Обычно тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки позволяют установить диагноз. У пожилых пациентов отличить БА от ХОЗЛ особенно трудно; для решения этой задачи может потребоваться пробная терапия бронхолитиками и/или пероральными/ингаляционными глюкокортикостероидами. Существует ряд факторов, затрудняющих лечение, оценку уровня контроля и достижение контроля над БА у пожилых, в том числе неадекватное восприятие симптомов пациентами, признание одышки «нормальным» состоянием в пожилом возрасте и заниженные ожидания возможностей движения и активности.

Выделение такого фенотипа, как астма во второй половине жизни, в значительной мере связано с тенденцией к увеличению среднего возраста населения. Рост заболеваемости БА в возрасте 65-75 лет и увеличение числа пациентов в возрасте старше 65 лет, которые умирают от БА, — основные причины, послужившие основанием для выделения такого фенотипа.

### Воспалительные фенотипы тяжелой астмы

На сегодняшний день выделяют такие фенотипы по типу воспаления, возникающего в дыхательных путях у пациентов с БА:

- эозинофильный, являющийся классическим, при котором в мокроте определяется 1-2,75% эозинофилов;
- нейтрофильный, когда нейтрофилов в мокроте более 51%; как правило, такой фенотип обнаруживается у пациентов старших возрастных групп, при вероятном сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких;
- раис-гранулоцитарный, при котором в мокроте отмечается низкое количество как эозинофилов, так и нейтрофилов (менее 1-2,75% эозинофилов и менее 51-65% нейтрофилов).

Если говорить об особенностях клинических фенотипов с различным уровнем Th2, следует отметить следующие из них: высокий уровень Th2 является предиктором раннего проявления атопии. Фенотип с низким уровнем Th2 изучен в меньшей степени. Считается, что он проявляется клинически в более позднем возрасте и может быть также выявлен у пациентов с так называемой постинфекционной БА и ожирением.

### Современное состояние вопроса

В двух масштабных эпидемиологических исследованиях, проведенных в 1991-2007 гг. в Европе (ECRHS, EGEA), был предложен новый подход к выделению фенотипов БА. При обработке данных, полученных в исследованиях, использовался метод кластерного анализа, который был расценен как «шаг в правильном направлении», поскольку он был направлен на изучение непосредственно предмета, а не его переменных, как это обычно происходит при регрессионном анализе. Этот метод, примененный для взрослого населения, позволил выделить фенотипы на основе ответа на проводимую терапию, а также клинических, физиологических особенностей и типов воспаления дыхательных путей. Были выделены следующие фенотипы:

- А — активная аллергическая леченная астма детского возраста;
- В — активная леченная астма взрослых;
- С — неактивная аллергическая астма средней тяжести нелеченная;
- Д — неактивная неаллергическая астма средней тяжести нелеченная.

По сравнению с тремя первыми группами у пациентов с фенотипом Д, переменные, связанные с аллергией (ринит, атопия и IgE), имели наименьшую степень выраженности.

Таким образом, учитывая все клинические особенности течения БА в зависимости от преобладания того или иного фенотипа, необходимо еще раз подчеркнуть следующее:

1. Астма — это болезнь, характеризующаяся комплексом фенотипов.
2. Классификация, основанная только на тяжести течения, плохо отражает возможные патогенетические механизмы.
3. При тяжелом рефрактерном течении следует лечить пациента по индивидуальной программе с учетом степени контроля и клинического фенотипа астмы.

Список литературы находится в редакции.

