

Т.Р. Уманець, д.м.н., В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України (м. Київ)

Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми

Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших хронічних респіраторних захворювань. Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових селективних лікарських препаратів, широке інформування хворих та лікарів, створення спеціальних програм ВООЗ, до теперішнього часу не вдається взяти під контроль захворюваність БА. Із сучасних позицій БА розглядається як комплексне захворювання з різними клініко-патогенетичними варіантами перебігу, особливостями реакції на лікування та віддалені результати хвороби. По-перше, БА може проявлятися рядом фенотипів залежно від віку. У більшості хворих її перебіг нестабільний, а симптоми можуть маніфестувати у будь-якому віці. По-друге, БА є комплексною з етіологічної точки зору. Багато генів визначають проміжні фенотипи захворювання, включаючи аспекти реакції як респіраторної, так і імунної систем, які є основою симптомів БА та тяжкості її перебігу. Крім того, ці гени взаємодіють із факторами навколишнього середовища, до того ж деякі форми спадкової схильності реалізуються лише за певних умов. Тому багатофакторність, «генотип-фенотипічні» варіанти перебігу БА, пов'язані з віковими аспектами, тяжкістю захворювання, визначають гетерогенність популяції хворих із БА, що як ускладнює ранню діагностику, так і впливає на ефективність лікування.

Зазвичай «фенотип» захворювання характеризує особливості його клінічного перебігу без прямого зв'язку з його патофізіологічними механізмами. У останні роки пропонується термін «ендотип хвороби». Ендотип захворювання обов'язково характеризує його субтип із урахуванням різних патогенетичних механізмів (рис. 1). Астма-ендотипи характеризують субтипи захворювання, що базуються на клітинних та молекулярних механізмах з урахуванням біомаркерів запалення. Визначення біомаркерів у різних біологічних рідинах сприяє кращому розумінню патологічного процесу, дозволяє індивідуалізувати лікування хворих із БА. Ігнорування астма-ендотипів при проведенні досліджень призводить до двох головних помилок: неуспішності клінічного дослідження та відсутності вірогідних результатів унаслідок великої різноспрямованої когорти пацієнтів без відповідності їх фенотипам та ендотипам. Тому урахування фенотипспецифічної класифікації пацієнтів із БА дуже важливе і має потенційні переваги. У епідеміологічних дослідженнях це дозволяє краще визначити розповсюдженість, захворюваність, смертність, використання ресурсів охорони здоров'я; у генетичних дослідженнях — визначити специфічні асоціації між ендо- та генотипами БА; у дослідженнях, що пов'язані з лікарськими препаратами — оптимізувати критерії включення пацієнтів із визначенням предикторів для оптимального лікування, прогнозувати ефективність лікування.

Міжнародним консенсусом із дитячої БА (ICON, 2012) в рекомендаціях для наукових досліджень відзначена необхідність досліджень астма-фенотипів із застосуванням епідеміологічних, статистичних та біологічних критеріїв, а саме вивчення фенотипспецифічних маркерів із урахуванням відповіді на лікування, що буде ключовими позиціями для оновлення клінічних рекомендацій у майбутньому.

У сучасних умовах набуває розвитку так звана стратифікована (персоналізована) медицина, яка враховує фенотипспецифічне лікування, спрямоване на покращення надання медичної допомоги хворим на БА, індивідуалізацію їх лікування.

У теперішній час для фенотипування БА застосовується велика сукупність різноманітних характеристик (рис. 2):

- клінічні (вік, стать, раса, ранній/пізній початок захворювання, куріння, переднеструальна астма, астма фізичного навантаження, вірус-індукована, алерген-індукована, професійна астма, асоційована з супутніми захворюваннями —

атопією, гастроєзофагеальним рефлюксом, алергічним ринітом, риносинуситами, ожирінням, харчовою алергією, «аспіринова астма»);

- патологічні з урахуванням субтипу запалення (еозинофільна, нейтрофільна, змішана, гіпогранулоцитарна) та інтенсивності ремоделювання дихальних шляхів;

- фізіологічні (низький рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду — ОФВ₁, фіксована обструкція, швидке погіршення легеневої функції, інтенсивний колапс дихальних шляхів);

- відповідь на лікування (чутливість до інгальційних глюкокортикостероїдів — ІГКС, до системних КС, до антилейкотриєнових препаратів, до анти-IgE препаратів, із непереносимістю бронхолітиків);

- прогностичні фактори з виокремленням життєвих ризиків (близько до фатальної астми, «лампа» астма, «доброякісна астма»);

- подальший результат БА (із розвитком хронічного обструктивного захворювання легень, частими загостреннями, «одужанням»).

Тому на сьогодні існує багато визначень астма-фенотипів, більшість з яких належать до симптомів та тяжкості перебігу, а не до механізмів їх розвитку. Тим не менш БА як у дорослих, так і у дітей визнана гетерогенною патологією.

Видокремлення астма-фенотипу має певні труднощі внаслідок до кінця не визнаних специфічних та валідних маркерів. Більшість існуючих даних із фенотипування БА у дітей стосується їх ретроспективного аналізу, базуючись на епідеміологічних даних («візінг-фенотипи»), тяжкості симптомів, атопічному статусі, патернах бронхіальної обструкції та ін.

Історично БА розподіляли на два фенотипи — екзогенну та ендогенну, для яких еозинофільний тип запалення дихальних шляхів був патогномонічним. Розвиток інфламометрії, зокрема, застосування цитологічного дослідження індукованої мокротини (ІМ) розширив можливість фенотипування БА, тому що дозволив вивчати субтипи запалення, патогенетичні механізми захворювання, прогнозувати відповідь на лікування.

Дослідженнями клітинного складу ІМ хворих з БА доведено існування декількох запальних субтипів (еозинофільного, нейтрофільного, змішаного, гіпогранулоцитарного). Існують дані, що еозинофільний фенотип БА у дітей характерний для загострення, стабільного перебігу захворювання та пізнього початку хвороби, а нейтрофільний більше притаманний для загострення та дорослих пацієнтів.

До теперішнього часу не визначено стабільність запальних субтипів у дітей з БА. Існують лише поодинокі проспективні дослідження щодо цього аспекту БА як у дорослих, так і у дітей.

Ураховуючи, що певними патернами БА для її фенотипування (особливо у разі стероїдної резистентності та зменшення відповіді та/або схильності до токсичної дії β_2 -агоністів) часто зловживають, при визначенні астма-фенотипів рекомендованим сьогодні є багатофакторний підхід, що враховує комбінацію як клінічних, так і патофізіологічних (запалення, ремоделювання) ознак БА. З цієї метою дослідники застосовують статистичні та математичні методи, такі як кластерний або факторний аналіз, компонентні техніки, що дозволяють виокремити «чисті» фенотипи захворювання, клінічні характеристики якого мали б статистичні відмінності. Даний підхід до фенотипування БА зумовлений недостатністю валідизованих клінічних, функціональних та біологічних критеріїв, які б визначали не тільки фенотип захворювання, а й фенотипспецифічне лікування.

Водночас існують лише окремі дослідження щодо фенотипування БА переважно у дорослих, які проведені у Великій Британії (UK-study), в США (SARP-study) та у двох великих європейських астма-когортах. В UK- та SARP-дослідженнях залучались перемінні, пов'язані з загостренням БА (застосування системних стероїдів, потреба у невідкладній допомозі, госпіталізації), однак їх вибір мав необ'єктивний характер. Зокрема, в UK-дослідженні враховувались запальні маркери і не досліджувався основний спірометричний показник — ОФВ₁, а у SARP-дослідженні навпаки. Європейське дослідження включало лише обмежені фенотипові ознаки. Незважаючи на різні клініко-параклінічні характеристики хворих із БА, результати цих досліджень мали більше спільного, ніж розбіжностей. Вік початку захворювання вважався головною диференційною ознакою для визначення астма-фенотипу. Ранній початок захворювання був асоційований з атопією та алергічним станом, а пізній — з еозинофільним запаленням і ожирінням переважно у жінок у разі відсутності атопії. Незважаючи на асоціацію раннього початку БА з атопією та алергією, у жодному з досліджень не встановлено кореляційних зв'язків залучених перемінних із атопією та рівнем загального IgE як головних ознак для фенотипування захворювання.

Лише одне дослідження із застосуванням кластерного аналізу проведено у дітей з БА. Ці пацієнти характеризувались



Т.Р. Уманець



В.Ф. Лапшин

переважно тяжким перебігом захворювання, і всі мали позитивний атопічний статус. Але в даному дослідженні не враховувались імунологічні, запальні клітинні маркери в індукованій мокроті. Слід зазначити, що не виявлено кореляційного зв'язку тяжкості захворювання з кількістю позитивних шкірних прик-тестів, рівнем IgE та оксиду азоту в конденсаті видихнутого повітря.

Таким чином, навіть в існуючих дослідженнях не враховувались чисельні функціональні та імунологічні показники, що потребує подальших наукових досліджень щодо визначення клінічних кластерів фенотипів з їх біологічними маркерами та відповідною ідентифікацією антиастматичної терапії.

Від фенотипів до ендотипів БА. Патогенетичні механізми, що визначені при БА, включають переважно Th2-алергічне та еозинофільне запалення дихальних шляхів, гіперчутливість бронхів (ГЧБ), нейроімунні співвідношення, ремоделювання дихальних шляхів, процеси гіперсекреції та ангіогенезу. Останніми дослідженнями встановлено участь нейтрофілів, кіллерних клітин та активацію механізмів уродженого імунітету в патогенезі захворювання.

Найкраще вивченим є атопічний фенотип БА. Атопічна БА (АБА) зазвичай бере свій початок у дитинстві і часто поєднується з алергічним ринітом та/або атопічним дерматитом. Діагноз «атопічна бронхіальна астма» потребує визначення атопічного статусу шляхом шкірного тестування, загального і специфічних IgE антитіл у сироватці крові.

Гістологічно АБА характеризується мукозальною інфільтрацією еозинофілами, CD4+лімфоцитами, тучними клітинами, експресією високоафінних IgE-рецепторів, епітеліальним ушкодженням, гіперплазією келихоподібних клітин, потовщенням базальної мембрани та гіпертрофією непосмугової мускулатури бронхів. До теперішнього часу залишається незрозумілою первинність ремоделювання чи еозинофільного запалення дихальних шляхів у разі даного фенотипу БА.

Головним патогенетичним механізмом АБА вважається Th2-залежне запалення, яке чітко визначається тільки після експозиції алергенів. Асоційованими біомаркерами в ІМ, сироватці, бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ), біопсійному матеріалі є IL-4, IL-5 (асоційований з еозинофілією), IL-9, IL-13, IL-19, IL-22, IL-25, IL-31, IL-33, періостин, H4-рецептори. Сурогатним маркером еозинофільного запалення вважається підвищення NO у видихнутому повітрі.

Ендогенна (неатопічна) БА. За літературними даними, існує невизначеність щодо неатопічної БА (НАБА), яку відносять до неалергічних або до алергічних з не-IgE-залежним механізмом розвитку захворювань. НАБА зустрічається у третини дорослих та дітей. НАБА у дорослих починається у другій половині життя, переважно у жінок, частіше має тяжкий перебіг, поєднується з синуситами, назальним поліпозом, аспіриновою гіперчутливістю. У дітей даний фенотип найменше вивчений, а існуючі дані свідчать про зв'язок із раннім початком захворювання, низьким рівнем IgE, респіраторними інфекціями, експозицією тютюну, а порівняно з дорослими менш тяжким перебігом. Іноді даний фенотип називають реактивним дисфункціональним синдромом дихальних шляхів, який має всі діагностичні критерії БА.

Запальний процес дихальних шляхів при НАБА має більше спільних ознак з АБА із залученням Т-хелперів, еозинофілів, активацією тучних клітин. Однак нейтрофільний субтип також може мати значення. Крім того, визначаються інші біомаркери, такі як IL-2 та INF γ , а Т-клітини експресують маркери хронічної активації за рахунок ендогенних антигенів. Більшість досліджень даного фенотипу БА стосується дорослих пацієнтів. Щодо дітей існують лише фрагментовані та поодинокі дослідження.

Не визначені залишаються патогенетичні механізми та головні імунорегулятори запального процесу при НАБА у дітей.

У останніх наукових дослідженнях шляхом визначення ендобронхіального антиглобуліна IgE у хворих із НАБА обговорюється можливість локального

при відсутності системного IgE-синтезу. Локальні специфічні IgE до домашнього пилу були визначені в ІМ хворих із неатопічною БА, однак їх рівень не зростає після провокаційного тесту з даним алергеном.

Суперантигени можуть вносити суттєвий вклад у механізми локального IgE-синтезу шляхом поліклональної IgE-продукції локальних В-клітин. Крім того, суперантигени – специфічні IgE можуть бути причиною проліферації Th2-клітин із супресією Т-регуляторних клітин. Суперантигени можуть зменшувати чутливість до кортикостероїдів із формуванням тяжких форм захворювання.

Одним із патогенетичних механізмів у разі НАБА, що обговорюється в науковій літературі, є виникнення негайної гіперчутливої відповіді шляхом активації тучних клітин вільними легкими ланцюгами імуноглобулінів.

Аутореактивні механізми з залученням цитотоксичних аутоантитіл описані для даного астма-фенотипу. У хворих із НАБА визначаються IgG-антитіла, спрямовані проти епітеліальних протеїнів, таких як цитокератин-18, що призводить до дисрегуляції процесу відновлення епітеліоцитів та уповільнення регресії запального процесу. Однак залишаються невизначеними біомаркери для НАБА, а існуючі (Th1, IL-18, антитіла проти епітеліоцитів, CD26) потребують валідації.

Віруси або бактерії, такі як *M. pneumoniae* та гриби, є тригерами неатопічної БА. Вплив ендотоксину, озону, тютюну, емоційних факторів, гостро-езофагеального рефлюксу індукує не-IgE-залежний шлях формування БА. Ендотоксин активує макрофаги та моноцити з викидом прозапальних цитокінів,

таких як INF α , IL-1 та IL-8. IL-8 є хемотаксичним фактором для нейтрофілів, продукується моноцитами та фібробластами, активує нейтрофіли та базофіли з викидом біологічно-активних молекул (гістаміну, мієлопероксидази, лейкотриєнів та ін.). Дослідженнями встановлено, що полутанти стимулюють міграцію нейтрофілів у респіраторний тракт як головної ефекторної клітини при даному механізмі його запалення. Інші медіатори (INF- α , IL-1, IL-6) відповідають за залучення нейтрофілів у процесі бронхоспазму та гіперсекреції.

Нееозинофільна БА. Неозинофільна, або нейтрофільна, БА характеризується переважно секреторною нейтрофілією та зменшенням або відсутністю еозинофілів у біоматеріалі дослідження (ІМ, БАЛ). До теперішнього часу незрозуміло: чи є даний субтип запалення специфічним для БА, чи корелює з її тяжкістю, чи формується на основі еозинофільного запалення, рецидивуючої або персистуючої бактеріальної інфекції дихальних шляхів. У дослідженнях із застосуванням ІМ встановлено, що тільки 50% хворих із БА мають виключно еозинофільний субтип. Стосовно БА у дітей даний аспект є невивченим.

Існують поодинокі дослідження щодо нейтрофільної БА, які свідчать про асоціацію даного фенотипу у дітей з НАБА, а у дорослих – серед жінок. Ознаки ремодельовання дихальних шляхів, а саме потовщення базальної мембрани, відсутні у дорослих із БА при неозинофільній астмі. А у дітей даний ендотип має спільні ознаки з еозинофільним субтипом запалення (потовщення базальної мембрани, десквамація бронхіального епітелію, активація ангиогенезу).

У останні роки визначені нові патогенетичні механізми неозинофільної БА, які включають активацію вродженої імунної відповіді з можливим значенням при цьому бактерій, вірусів та харчування, активацію нейтрофільної еластази, уповільнене залучення гістондеацетилази, участь Th17-лімфоцитів у запальному процесі. Існують докази зниження апоптозу нейтрофілів при тяжкій неозинофільній БА.

Останні дослідження свідчать про участь «рецепторів тривоги» (TLR, toll-like receptor) та CD14. Результатом активації цих рецепторів різними стимулами через NF- κ B є продукція прозапальних цитокінів, що ініціюють патологічний нейтрофільний запальний процес у дихальних шляхах.

Стосовно біомаркерів запалення неозинофільної БА існуючі дані суперечливі: більш характерною ознакою визначено підвищену експресію IL-4 і IL-5 при зменшенні TGF- β RII, IL-8, 17-A, LTB4, IL-3 та ін.

Функціональними характеристиками нейтрофільної БА у дорослих частіше є формування фіксованої обструкції, зменшення ГЧБ на манітол, низький рівень FeNO. У дітей з НАБА функціональні характеристики залишаються остаточно не визначеними.

Аспіринова астма як фенотип захворювання останнім часом в англійській медичній літературі визначається як респіраторне захворювання, індуковане аспірином (AERD). Цей астма-фенотип асоційований із гіперчутливістю до аспірину і зустрічається приблизно у 5-10% випадків серед дорослих та у 2-5% – серед дітей, характерний для неатопічних пацієнтів та хворих жіночої статі. Типовий перебіг даного фенотипу розпочинається з симптомів риніту частіше після респіраторного захворювання, а потім формується назальний поліпоз, тяжка БА та гіперчутливість до аспірину. Більшість із цих пацієнтів потребують призначення системних кортикостероїдів для контролю синуситу та БА. Гістологічно аспіринова БА характеризується інтенсивним еозинофільним запаленням слизової оболонки носа та бронхів, а головною патогенетичною ознакою є гіперпродукція цистеїнілових лейкотриєнів. Хоча біомаркерами для AERD визначені метаболіти ейкозаноїдів, ні один із них не є чутливим та специфічним для даного фенотипу. Головним діагностичним інструментом для визначення аспіринової БА є лізин – аспіриновий бронхопровокаційний або оральний тест. Слід зазначити, що аспіринова БА має проміжну позицію між неатопічним та атопічним фенотипом.

Останнім часом БА з розповсюдженим ремодельованням дихальних шляхів описується в науковій літературі і характеризується мінімальною активністю запального процесу, але вираженими ознаками ремодельовання дихальних шляхів (потовщенням бронхів дрібного калібру, розривом альвеолярних перетинок, втратою еластину, гіпертрофією непосмугованої мускулатури, гіперплазією келихоподібних клітин, гіперпродукцією мокротини, ангиогенезом, лімфатичним ангиогенезом, потовщенням ретикулярної базальної мембрани). При цьому морфометричним аналізом непосмугованої мускулатури дихальних шляхів визначено два субфенотипи: тип 1 зі збільшенням м'язової маси крупних дихальних шляхів та тип 2 – зі збільшенням м'язової маси в бронхіолах, що корелює з ГЧБ. Патогенетичними механізмами розвитку даних

Фенотип БА та відповідні ендотипи	Алергічна БА							
	Еозинофільна	Th2-обумовлене запалення	чутливість до стероїдів	чутливість до анти IgE	чутливість до IL-5	чутливість до IL-4/IL-13	чутливість до анти IL-4/IL-13	чутливість до АСИТ
Ендогенна БА	Еозинофільна	нейтрофільна	асоційована з ауто АТ/супер АТ	чутливість до стероїдів	резистентність до стероїдів	активація вродженої імунної відповіді	збільшення виживаємості нейтрофілів	резистентність до стероїдів
	Нейтрофільна БА	чутливість до антиоксидантів/макролідів	анти TNF- α чутливість	чутливість до теофілінів				
Аспіринова БА	Еозинофільна	порушення метаболізму ейкозаноїдів/чутливість до лейкотриєнів C4, D4, E4	чутливість до стероїдів	чутливість до АЛП				
	БА з ремодельованням ДШ	дифузний ремоделінг	активація EmTU	активація непосмугованих м'язових клітин (ASM)	порушення репаративних механізмів	цільова терапія непосмугованих м'язових клітин, ASM, MMP, антиангіогенез		

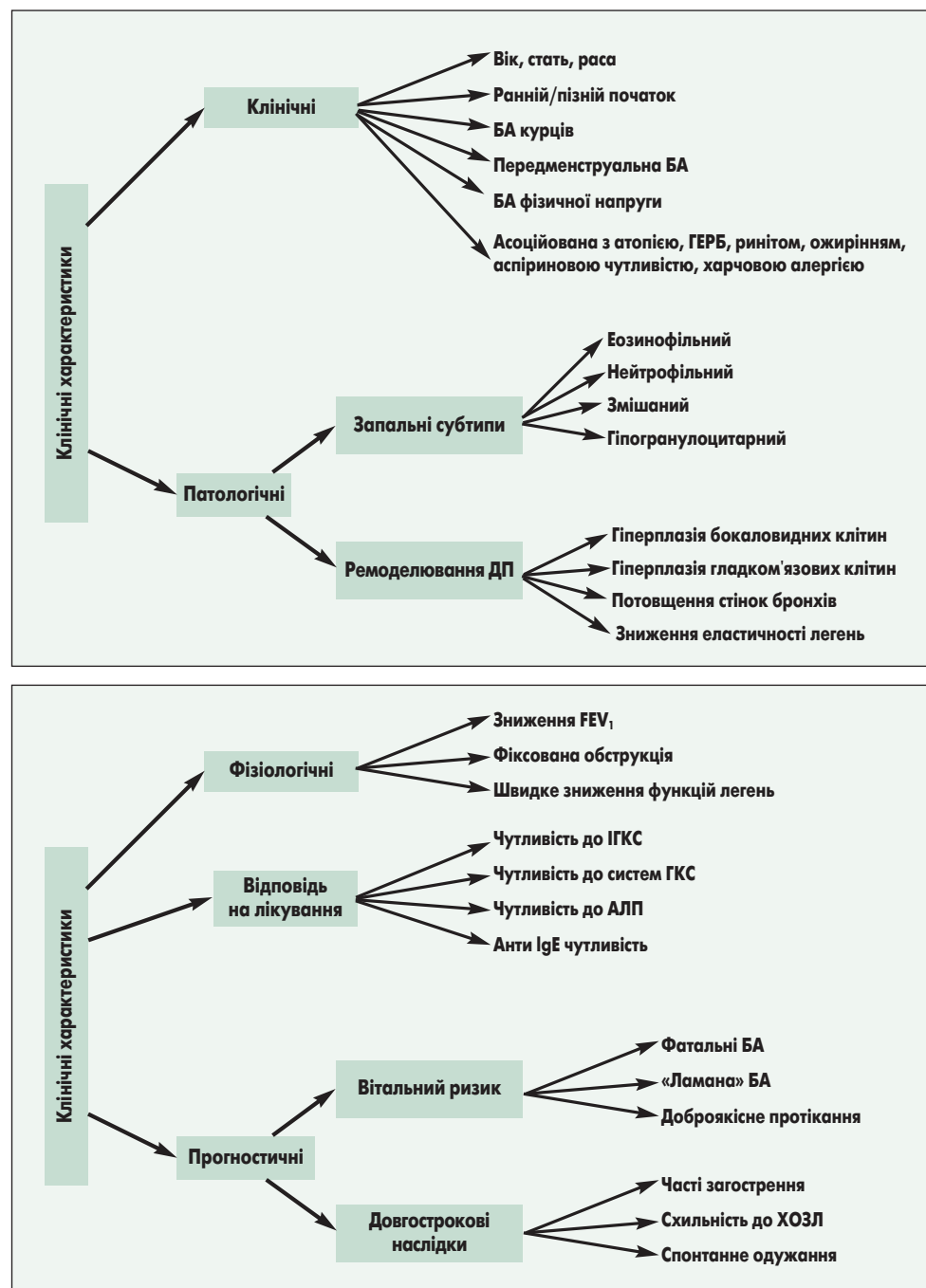


Рис. 2. Класифікація фенотипів БА

Продовження на стор. 54.

