

Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией

А.Ю. Крапошина^{✉1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Аннотация

В обзоре приведены данные по одному из фенотипов тяжелой бронхиальной астмы (БА) – астме с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП). По опубликованным сегодня данным, не существует одного пути формирования ФОДП у пациентов с тяжелой БА. Углубление знаний о патофизиологии ФОДП, а также выявление наиболее значимых факторов риска необходимы для успешного лечения таких пациентов. Кроме того, развитие фиксированной обструкции ассоциировано с худшим, а порой и фатальным прогнозом. Расширение имеющихся представлений необходимо также для преодоления трудностей дифференциальной диагностики между БА с ФОДП и БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Все это позволит оптимизировать подход к ведению больных БА для предупреждения формирования ФОДП.

Ключевые слова: фенотип, тяжелая бронхиальная астма, астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 337–342. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200661

REVIEW

Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction

Angelina Yu. Kraposhina^{✉1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Kacer¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yuriy I. Abramov¹

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

The review provides data on one of the phenotypes of severe bronchial asthma – it is asthma with fixed airflow obstruction. According to data published today, there is no single pathway for the formation of fixed airflow obstruction in patients with severe asthma. Increasing knowledge of the pathophysiology of fixed airflow obstruction, as well as identifying the most significant risk factors, is essential for the successful treatment of such patients. In addition, the development of fixed obstruction is associated with a worse and sometimes fatal prognosis. Expanding the existing views is also necessary to overcome the difficulties of differential diagnosis between bronchial asthma with fixed airflow obstruction and bronchial asthma in combination with COPD. All this will optimize the approach to the management of patients with bronchial asthma to prevent the formation of fixed airflow obstruction.

Keywords: phenotype, severe bronchial asthma, asthma with fixed airflow obstruction

For citation: Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Kacer AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 337–342. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200661

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крапошина Ангелина Юрьевна** – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения КГБУЗ ККБ. E-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6896-877X

Собко Елена Альбертовна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. отд-нием аллергологии КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-9377-5213

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Кацер Анна Борисовна – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6649-8900

Казмерчук Ольга Витальевна – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-7999-4113

Абрамов Юрий Игоревич – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-9937-1025

✉ **Angelina Yu. Kraposhina.** E-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6896-877X

Elena A. Sobko. ORCID: 0000-0002-9377-5213

Irina V. Demko. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Anna B. Kacer. ORCID: 0000-0002-6649-8900

Olga V. Kazmerchuk. ORCID: 0000-0001-7999-4113

Yuriy I. Abramov. ORCID: 0000-0002-9937-1025

Введение

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, что определяет необходимость выделения фенотипов, различающихся по клинико-патофизиологическим характеристикам. Подбор терапии в соответствии с фенотипом отвечает требованиям персонализированной медицины. Эта терапия является наиболее эффективной, так как учитывает этиологические, патофизиологические, клинические особенности заболевания и прежде всего необходима пациентам, страдающим тяжелой БА (ТБА), которая может быть рефрактерна к традиционным методам лечения. К фенотипам ТБА, которые трудно поддаются терапии, относятся: тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией [1]. Для ТБА характерны частые обострения, госпитализации, что приводит к существенным затратам ресурсов здравоохранения, которые составляют более 80% средств, затрачиваемых на лечение БА в целом [2]. В одном из исследований среди пациентов с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) критериям ТБА соответствовали 71,7%, в то время как среди пациентов без ФОДП – только 4,5% исследуемых [3]. Развитие фиксированной обструкции ассоциировано с худшим, а порой и фатальным прогнозом, причем важно помнить, что ухудшение спирометрических показателей само по себе значительно снижает качество жизни [4, 5].

Цель данного обзора – формирование представления о фенотипе БА с ФОДП с выделением отличительных признаков заболевания. В статье подчеркивается необходимость выделения наиболее значимых факторов риска в развитии ФОДП для оптимизации профилактики ремоделирования дыхательных путей.

Патофизиология ФОДП

ФОДП может развиваться у пациентов с длительным анамнезом БА вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Ремоделирование подразумевает под собой структурные изменения, такие как: увеличение массы гладких мышц, потеря целостности эпителия, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гиперплазия подслизистой, снижение целостности хряща и повышение васкуляризации дыхательных путей [6]. Степень ремоделирования дыхательных путей положительно коррелирует с тяжестью заболевания [7].

В соответствии с критериями GINA (2018 г.) фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$ /форсированной жизненной емкости легких менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у данного пациента [1]. Пациенты с обратимой обструкцией дыхательных путей демонстрируют значительное улучшение спирометрических показателей после проведенного лечения [5], соответственно, необходимо отметить, что необратимая обструкция связана прежде всего с плохим ответом на лечение. При сравнении пациентов с ФОДП и пациентов без ФОДП выявлены следующие особенности: пациенты с ФОДП, как правило, имеют длительный стаж заболевания и, соответственно, более старший возраст, для них характерны выраженные снижение функциональных показателей легких, более высокий уровень FeNO, в индуцированной мокроте повышение количества как эозинофилов, так и нейтрофилов, значимо чаще обнаруживается повышение эози-

нофилов мокроты $\geq 3\%$ [8]. Среди больных, страдающих БА с ФОДП, чаще встречается атопический дерматит, они чаще получают лечение высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а также антилейкотриеновыми препаратами, эти пациенты более восприимчивы к инфекциям [4]. У 58% пациентов с ФОДП выявляется повышение общего иммуноглобулина (Ig) E в сравнении с контрольной группой [9]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между ФОДП и маркерами активации эозинофилов, такими как эозинофильный нейротоксин в моче (U-EDN) и эозинофильный катионный белок сыворотки (S-ECP) [10]. Известно, что эозинофильный катионный белок индуцирует выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, принимая активное участие в реализации воспалительных реакций, а эозинофильный нейротоксин способен изменять характер иннервации мышц бронхиального дерева, что приводит к его гиперреактивности [11]. Важная роль в ремоделировании отводится простагландину D_2 (PGD_2), который может прямо и опосредованно активировать эозинофилы, причем индукция его может провоцироваться как аллергическими, так и неаллергическими факторами. Также отмечается важная роль PGD_2 в обострении БА, связанном с вирусной инфекцией [12]. В настоящее время ингибиторы рецепторов PGD_2 проходят III стадию клинических исследований.

Среди других биомаркеров роль в ремоделировании бронхиальной стенки отводится периостину. Периостин секретируется эпителиальными клетками дыхательных путей после стимуляции интерлейкина (ИЛ)-13, также его секреция индуцируется ИЛ-4 и ИЛ-13 в фибробластах легких. Периостин способствует выработке коллагена I типа фибробластами легких, таким образом участвуя в ремоделировании [13].

Доказана роль IgE в ремоделировании дыхательных путей у пациентов с тяжелой аллергической астмой. Известно, что эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов экспрессируют рецепторы к IgE. Этим обусловлено прямое влияние IgE на ремоделирование дыхательных путей через усиленную пролиферацию гладкомышечных клеток, а также депозицию экстрацеллюлярного матрикса и коллагена. Помимо этого, IgE влияет на ремоделирование дыхательных путей опосредованно, инициируя и поддерживая хроническое воспаление.

Наличие взаимосвязи между ФОДП и маркерами активации эозинофилов, а также с уровнем периостина, по данным литературы, позволяет предположить, что фактором риска развития ФОДП является наличие высокого T-2-иммунного ответа.

Однако в ряде исследований показано, что не меньшая роль в ремоделировании дыхательных путей, а соответственно, и формировании фиксированной обструкции отдается нейтрофильному воспалению [7, 14]. Так, D. Shaw и соавт. установили, что как эозинофилия, так и нейтрофилия мокроты ассоциировалась со снижением показателя $ОФВ_1$ до бронходилатационной пробы, однако наличие только нейтрофильного воспаления коррелировало со снижением постдилатационного $ОФВ_1$ [14].

В ряде работ отмечена роль нейтрофилов в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) [7]. ЭМП является одним из способов регенерации ткани в ответ на повреждение. Недавно изучена роль эпителиальных клеток в пролиферации мио- и фибробластов, что позволяет определять ЭМП как один из механизмов ремоделирования дыхательных путей [15]. Важную роль в развитии подобных изменений играет трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), источником которого могут являться как нейтро-

филов, так и эозинофилы. Однако в недавно проведенном эксперименте получены данные, свидетельствующие о том, что продукция ТФР- β 1 нейтрофилами не отличается у здоровых людей и пациентов, страдающих ТБА. Но совместное культивирование эпителиальных клеток и нейтрофилов приводило к значимо большему повышению маркеров ЭМП в группе пациентов с ТБА, что говорит о том, что в ремоделировании бронхиальной стенки могут иметь значение и другие компоненты индукции ЭМП, такие как активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, продукция которых опосредована нейтрофилами. Внесение в среду антител к ТФР- β 1 снижает ЭМП, но не может полностью его предотвратить [7].

Таким образом, в основе формирования фиксированной обструкции у пациентов, страдающих БА, лежит хроническое воспаление, которое может быть опосредовано как нейтрофилами, так и эозинофилами. Однако нельзя однозначно утверждать, что персистирующее воспаление является единственной причиной развития ФОДП. Имеются данные о развитии ФОДП у детей [16].

Высказано предположение, что субэпителиальный фиброз может даже быть адаптивным защитным механизмом, направленным на повышение жесткости дыхательных путей и ограничение тяжести обструкции дыхательных путей, вызванной сокращением гладкомышечных клеток во время приступа астмы [16]. Таким образом, механизмы, лежащие в основе ФОДП, требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска ФОДП

В ряде исследований отмечается, что развитие ФОДП ассоциировано с худшим прогнозом течения БА [4–6]. Соответственно, необходимо выделить факторы риска, способствующие развитию ФОДП. В данном обзоре мы стремились выделить факторы риска прежде всего для некурящих пациентов, так как наличие курения в анамнезе, в соответствии с данными Европейского респираторного общества, служит причиной формирования сочетания астмы–ХОБЛ [17], которое некоторыми авторами выделяется как отдельная нозологическая единица [18].

Среди предлагаемых причин развития ФОДП выделяют: неадекватное лечение, персистирующее воспаление дыхательных путей, нейтрофильное воспаление (нейтрофилы в индуцированной мокроте больше 65% [8]), которое может с трудом поддаваться лечению, а также возможное развитие стероидорезистентности [6]. Риск развития ФОДП возрастает в 2–4 раза у пациентов с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте и/или периферической крови [12, 19]. Некурящие взрослые пациенты, страдающие ТБА, характеризующейся наличием 6 и более обострений в год, хотя бы одно из которых требовало госпитализации, имеют больший риск развития ФОДП [4]. Само по себе обострение БА ассоциируется с повышением уровня матриксных металлопротеиназ [20], что позволяет предполагать возникновение структурных изменений в ткани легких, которые также могут рассматриваться как фактор риска возникновения ФОДП [21]. Регулярное применение противовоспалительной терапии ИГКС снижает риск развития ФОДП [8]. Соответственно, предупреждение обострений заболевания является профилактикой развития ФОДП.

Ухудшение спирометрических показателей в норме наблюдается с возрастом, однако существует предположение о том, что астма может усугублять возрастные изменения в легочной ткани [21]. У пациентов старше 65 лет риск возникновения ФОДП увеличивается с каждым десятилетием на 53% [5]. Среди других факторов риска

развития ФОДП выделяют наличие в анамнезе искусственной вентиляции легких, атопического дерматита, контакта с плесенью [4].

Астма с ФОДП или ХОБЛ? Вопросы диагностики. Трудности диагностики

В последние годы наблюдается тенденция к выделению сочетания астмы–ХОБЛ как отдельной нозологической единицы, в структуре которой присутствуют как признаки ХОБЛ, так и астмы [18]. Соответственно, к этой группе пациентов могут быть отнесены как пациенты с ХОБЛ и эозинофилией мокроты, так и пациенты, страдающие БА, у которых развилась ФОДП. Однако многие авторы выделяют БА с ФОДП как нозологическую единицу, отдельно стоящую от сочетания астмы–ХОБЛ. В одной из статей журнала Европейского респираторного общества выделено 5 постулатов, необходимых для диагностики сочетания астмы–ХОБЛ, 1-й из которых звучит следующим образом: «У пациентов с БА может развиваться ФОДП, но это не проявление ХОБЛ и даже не проявление синдрома сочетания. Это обструктивная астма» [17].

Для того чтобы понять, что же все-таки является отличительной особенностью БА с ФОДП и почему она отстоит отдельно от ХОБЛ и сочетания астмы–ХОБЛ, необходимо провести сравнительные параллели между этими заболеваниями, чему в литературе посвящен ряд работ. Дифференциальная диагностика проводится по клиническим, лабораторным, спирометрическим и другим показателям. Причем необходимо подчеркнуть, что невозможно разграничить заболевания только по одному из показателей, все известные параметры должны рассматриваться в комплексе и взаимодействии.

Ремоделирование дыхательных путей является общим признаком астмы и ХОБЛ, однако в основе ее формирования лежат различные механизмы. Ремоделирование дыхательных путей определяет прежде всего паттерн воспаления. У пациентов с БА выделяют следующие эндотипы:

- 1) эозинофильный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$; преимущественно при Т2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);
- 2) нейтрофильный (нейтрофилы мокроты >61 и $\geq 76\%$; при не-Т2-эндотипе);
- 3) смешанный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$ и нейтрофилы мокроты >61 и $\geq 76\%$);
- 4) малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [22].

Известно, что БА чаще ассоциируется с эозинофильным воспалением дыхательных путей. Соответственно, при проведении дифференциальной диагностики повышение числа эозинофилов в периферической крови, эозинофилия мокроты, а также увеличение уровня FeNO говорят в пользу БА [23, 24]. Повышение числа эозинофилов в периферической крови и уровень FeNO в выдыхаемом воздухе позволяют отличить ХОБЛ от БА как атопической, так и неатопической, тогда как повышение уровня периостина и общего IgE могут служить отличительным признаком только в случае атопической астмы [23].

В одном из исследований для дифференциальной диагностики астмы, ХОБЛ и сочетания астмы–ХОБЛ в качестве биомаркеров использовались метаболиты арахидоновой кислоты. Выяснено, что уровень ПГД₂ в периферической крови значимо выше в группе пациентов с астмой и сочетанием астмы–ХОБЛ, чем в группе пациентов с ХОБЛ [25].

Для пациентов с ХОБЛ большую роль играют такие маркеры воспаления, как ИЛ-8, фактор некроза опухоли и С-реактивный белок. У пациентов с ХОБЛ выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем указанных биомаркеров и тяжестью заболевания [26].

Известно, что ХОБЛ характеризуется в большей степени изменением мелких дыхательных путей, что проявляется характерными эмфизематозными изменениями на МСКТ [27, 28]. В процессе ремоделирования как при БА, так и при ХОБЛ происходит утолщение бронхиальной стенки. Отмечается, что в случае БА утолщение происходит в основном за счет слоя гладкомышечных клеток, а при ХОБЛ – за счет межклеточного вещества, синтеза коллагена и фибронектина [29].

Несмотря на имеющиеся различия в этиологии и патогенезе заболевания, астма и ХОБЛ имеют общие черты, причем наибольшее сходство выявляется в период обострения и по мере прогрессирования заболевания у пациентов с тяжелым течением [26].

Лечение астмы с ФОДП

Основным фактором риска развития ФОДП остается неконтролируемое течение БА [30]. Цели лечения пациентов с ФОДП не отличаются от общих принципов терапии БА [2]:

1. Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени.

2. Минимизация рисков будущих обострений БА, ФОДП и нежелательных побочных эффектов терапии.

В качестве поддерживающей терапии при лечении среднетяжелой и ТБА используются комбинации ИГКС+ длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА).

В своем исследовании D. Tashkin и соавт. [6] определяли наличие ФОДП у пациентов при включении в исследование и после 12-недельного лечения. В исследовании приняли участие 386 пациентов, которые разделены на 3 группы:

- пациенты, демонстрирующие отсутствие ФОДП (ФО-) на протяжении всего исследования (40%);

- пациенты, демонстрирующие ФОДП (ФО+), на протяжении всего исследования (29%);

- пациенты, демонстрирующие «противоречивую» обструкцию, т.е. хотя бы один раз за исследование статус ФО (ее наличие или отсутствие) изменялся (31%).

В каждой из групп пациенты получали различные варианты терапии: будесонид/формотерол, монотерапия будесонидом, монотерапия формотеролом, плацебо. В целом лечение фиксированной комбинацией будесонид/формотерол приводило к улучшению спирометрических показателей как в группе пациентов с ФОДП, так и без нее. Однако в группе пациентов с ФОДП, а также с «противоречивой» ФОДП наблюдалось снижение ОФВ₁ при монотерапии формотеролом в сравнении с комбинацией ИГКС+ДДБА. Пациенты без ФОДП, напротив, положительно отвечали на все проводимое лечение по сравнению с плацебо. Полученные результаты подчеркивают важность противовоспалительной терапии для пациентов с ФОДП.

Лечение ТБА требует индивидуального подхода к лечению каждого пациента, так как заболевание является гетерогенным и его развитие может происходить по различным сценариям. Для подбора таргетной терапии необходимо учитывать особенности воспаления в дыхательных путях, что возможно благодаря выявлению наиболее значимых биомаркеров [31]. Соглашающийся документ по ТБА свидетельствует, что кандидатами на назначение иммунобиологических препаратов являются следующие больные:

- пациенты с анамнезом ≥ 6 мес лечения ТБА;
- получающие терапию БА в объеме, соответствующем 4-й ступени по GINA (2018 г.): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА/антагонистом рецепторов лейкотриенов/продолжительным теофилином + тиотропия бромид на регулярной основе или системные кортикостероиды (СКС);
- имеющие на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (ACQ (asthma control questionnaire) $>1,5$; ACT (asthma control test) <20);
- утрачивающие контроль над астмой при отмене высоких доз ИГКС или системных глюкокортикостероидов [1].

В настоящее время разработана таргетная терапия, мишенями которой являются медиаторы Т2-воспаления, такие как ИЛ-4/13, ИЛ-5, общего IgE. При тяжелой аллергической БА имеет место IgE-опосредованный путь активации иммунной системы, соответственно, препаратом выбора для таргетной терапии будет являться омализумаб. В ряде исследований доказана эффективность препарата относительно контроля над заболеванием, улучшения качества жизни, снижения количества обострений, а в долгосрочной перспективе – и снижения количества затрат ресурсов здравоохранения. Более того, омализумаб ингибирует позднюю фазу аллергического ответа, таким образом снижая уровень эозинофильного воспаления и препятствуя ремоделированию дыхательных путей. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения зарегистрировано уменьшение толщины стенки бронхов на фоне лечения. Следствием данного эффекта является значимое улучшение спирометрических показателей у пациентов с тяжелой аллергической БА, получающих дополнительную терапию омализумабом [31, 32].

Однако известно, что эозинофильное воспаление может быть опосредовано не только IgE-зависимыми механизмами. Прямым воздействием на эозинофилы обладает бенрализумаб. На основе результатов рандомизированных клинических исследований SIROCCO и CALIMA проанализирована эффективность лечения бенрализумабом у пациентов, имеющих ФОДП и без ФОДП. Уменьшение количества обострений и госпитализаций, улучшение контроля над заболеванием отмечалось в обеих группах по сравнению с плацебо. Однако пациенты, имеющие ФОДП, характеризовались лучшим ответом на лечение бенрализумабом, что выражалось прежде всего в улучшении спирометрических показателей. Из пациентов, имеющих ФОДП на начало исследования, 6% к концу лечения перешли в группу пациентов без ФОДП [19].

Отдельное внимание уделяется пациентам со стероидорезистентностью. Отсутствие ответа на ИГКС повышает риск развития ФОДП за счет персистирующего воспаления. Большие ожидания связаны с разработкой препаратов, ингибирующих рецепторы ПГД₂. Существующие лекарственные средства, включая теофиллин, нортриптилин и макролиды, обладают свойством влиять на стероидорезистентность *in vitro*; некоторые крупные клинические исследования уже проводятся с низкими дозами теофиллина [33].

Заключение

Изучение особенностей фенотипов ТБА необходимо для формирования индивидуального подхода к лечению пациентов. Не существует единственного пути формирования ФОДП у пациентов с ТБА. Это сложный и многофакторный процесс, решающую роль в развитии которого могут играть различные компоненты хронического воспаления. Углубление знаний о патофизиологии ФОДП, а также выявление наиболее значимых факторов риска необходимы для успеш-

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПГД₂ – простагландин D₂

ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
 ФОДП – фиксированная обструкция дыхательных путей
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход
 Ig – иммуноглобулин

ного лечения таких пациентов. Расширение имеющихся представлений нужно также для преодоления трудностей дифференциальной диагностики между БА с ФОДП и БА в сочетании с ХОБЛ. В целом необходимо оптимизировать подход к ведению больных БА для предупреждения

формирования ФОДП как на уровне отдельных лечебных учреждений, так и на уровне системы организации здравоохранения.

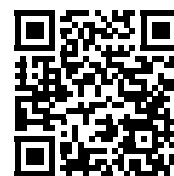
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Available at: www.ginasthma.org. Accessed : 16.07.2019.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341-58 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonology*. 2018;28(3):341-58 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
- Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med*. 2015;109:1404-9. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
- Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Risk factors associated with irreversible airflow obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):72-9. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
- Bennett GH, Carpenter L, Hao W, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):164-8. doi: 10.1016/j.anaai.2017.10.004
- Tashkin DP, Moore GE, Trudo F, et al. Assessment of Consistency of Fixed Airflow Obstruction Status during Budesonide/Formoterol Treatment and Its Effects on Treatment Outcomes in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):705-12. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.014
- Haddad A, Gaudet M, Plesa M, et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2019;20(1):234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
- Wang L, Gao S, Zhu W, Su J. Risk factors for persistent airflow limitation: analysis of 306 patients with asthma. *Pak J Med Sci*. 2014;30(6):1393-7. doi: 10.12669/pjms.306.5363
- Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Persistent airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):744-8. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
- Mogensen I, Alving K, Dahlen SE, et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):155-62. doi: 10.1111/cea.13302
- Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. Гематология и трансфузиология. 2012;57(1):30-6 [Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Novitsky VV, et al. Eosinophil: a modern concept of the kinetics, structure and function. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2012;57(1):30-6 (In Russ.)]
- Domingo C, Palomares O, Sandham DA, et al. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma: a key player in airway inflammation. *Respir Res*. 2018;19:189. doi: 10.1186/s12931-018-0893-x
- Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma*. 2019;56(3):236-43. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. 2007;132(6):1871-5. doi: 10.1378/chest.07-1047
- Pain M, Bermudez O, Lacoste P, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):118-30. doi: 10.1183/09059180.00004413
- Jarjour NN, Konno S. Mechanisms underlying fixed airflow obstruction and exacerbations. In: Chung KF, Israel E, Gibson PG, eds. Severe asthma. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:82-92.
- Miravittles M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700506. doi: 10.1183/13993003.00506-2017
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., и др. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS. *Пульмонология*. 2018;28(5):519-29 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Negrutca KV, et al. Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS. *Russian Pulmonology*. 2018;28(5):519-29 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529
- Chippis BE, Hirsch I, Trudo F, et al. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):79-86. doi: 10.1016/j.anaai.2019.10.006
- Oshita Y, Koga T, Kamimura T, et al. Increased circulating 92 kDa matrix metalloproteinase (MMP-9) activity in exacerbations of asthma. *Thorax*. 2003;58:757-60. doi: 10.1136/thorax.58.9.757
- Tonga KO, Chapman DG, Farah CS, et al. Reduced lung elastic recoil and fixed airflow obstruction in asthma. *Respirology*. 2019;1-7. doi: 10.1111/resp.13688
- Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестн. современной клинической медицины*. 2019;12(4):63-8 [Ovsyannikov NV, Bilevich OA, Zinchenko LM, Kozlova EA. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. *Vestn. sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2019;12(4):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-8
- Katoh S, Ikeda M, Shirai R, et al. Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma*. 2018;55(10):1052-8. doi: 10.1080/02770903.2017.1391281
- Rawy AM, Mansour AI. Fraction of exhaled nitric oxide measurement as a biomarker in asthma and COPD compared with local and systemic inflammatory markers. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis*. 2015;64:13-20. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.09.004
- Uzan GC, Borekci S, Doventas YE, et al. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. *J Asthma*. 2019;12:1-7. doi: 10.1080/02770903.2019.1652644

26. Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(1):47-55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y
27. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3007-13. doi: 10.2147/COPD.S54927
28. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:991-7. doi: 10.2147/COPD.S105988
29. Jones RL, Noble PB, Elliot JG, James AL. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! *Respirology*. 2016;21(8):1347-56. doi: 10.1111/resp.12841
30. Ненашева Н.М. Терапия бронхиальной астмы, основанная на биомаркерах. *Практическая пульмонология*. 2018;4:3-11 [Nenasheva NM. Biomarker-based therapy of asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;4:3-11 (In Russ.)].
31. Воржева И.И., Хашкина Л.А. Роль омализумаба в лечении тяжелой терапевтически резистентной аллергической астмы с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией. *Мед. совет*. 2017;18:39-43. [Vorzheva II, Khashkina LA. Omalizumab rike in therapy of grave therapeutically resistant allergic asthma with involvement of small respiratory ways and fixed bronchial obstruction. a literature review and clinical observation. *Med. sovet*. 2017;18:39-43 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701x-2017-18-39-43
32. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сиб. мед. обозрение*. 2014;5:47-52 [Demko IV, Sobko EA, Chubarova SV, et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;5:47-52 (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2014-5-47-52
33. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critical Care Med*. 2017;195(2):159-66. doi: 10.1164/rccm.201610-2074PP

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2020



OMNIDOCTOR.RU