

УДК 616.248.1–085–084.001.5

Ю.І. Фещенко, І.Ф. Ільїнська, Л.В. Ареф'єва, Л.М. Курик  
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

# Неконтрольована бронхіальна астма: сучасний стан проблеми

**Ключові слова:** бронхіальна астма.

Серед усіх алергічних захворювань найбільш поширеною залишається бронхіальна астма (БА). У світі вже нараховується близько 300 млн хворих на цю недугу, і, за прогнозом, до 2025 р. їх кількість збільшиться ще на 100 млн. Хронізація та поглиблення патологічного процесу при БА призводять до суттєвого погіршення якості життя хворих, зниження їхньої активності, а також зумовлюють зростання інвалідизації та смертності від цієї недуги. За даними офіційної статистики, в Україні на 100 тис. дорослого населення припадає майже 500 хворих на БА, щорічно це захворювання вперше діагностується приблизно у 8 тис. осіб. На думку фахівців, це не відповідає реальній ситуації через існуючі недоліки в діагностиці даної патології, а насправді кількість хворих значно вища [15].

За сучасними уявленнями, БА – це генетично детерміноване захворювання, гетерогенне за своїми клінічними проявами, патофізіологічними й імунopatологічними механізмами, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Загальними симптомами БА виступають напади задухи (задишка), свистячі хрипи, відчуття здавленості в грудній клітці та кашель. У хворих вони можуть бути різної інтенсивності й проявлятися разом з варіабельною обструкцією дихальних шляхів (Global Initiative for Asthma) [10, 20]. Саме тому нині загальноприйнято виділяти фенотипи БА, які визначаються як клінічними характеристиками перебігу хвороби, так і особливостями системного та місцевого (у дихальних шляхах) запального процесу [10, 20]. Це дає змогу визначати індивідуальні характеристики пацієнта та призначати йому персоналізоване лікування [6, 10, 13, 16–18, 25–27, 30].

Проте досі немає єдиного консенсусу щодо фенотипування БА [10, 13]. Різні автори при виділенні окремих її фенотипів і субтипів спираються на клінічні та морфологічні характеристики, найбільш значущі тригери, наявність супутньої патології, а також унікальні відповіді на лікування. Так, у матеріалах GINA [10, 13, 20] наводяться

ті фенотипи БА, які досить легко можуть бути ідентифіковані. Розрізняють: алергічну астму, неалергічну астму, дитячу астму/рецидивний обструктивний бронхіт, астму пізнього початку, астму з обструкцією та фіксованою швидкістю повітряного потоку, астму з ожирінням, професійну астму, астму літнього віку, тяжку астму та БА–ХОЗЛ-оверлап-синдром (ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень). Водночас Європейське респіраторне співтовариство та Американське торакальне співтовариство, як правило, більше зосереджуються на комбінації клінічних і патофізіологічних аспектів (так звана еозинофільна/нейтрофільна астма, тяжка алергічна астма тощо). Щодо тривалості й тяжкості захворювання, фахівці виділяють астму раннього/дитячого віку, астму з пізнім дебютом, астму з частими загостреннями, астму з фіксованою бронхіальною обструкцією, астму з тяжким перебігом («рефрактерну», «крихку чи ламку», «стероїд-резистентну») [12]. Виявлення маркерів домінуючого підтипу запалення дає змогу виділяти його еозинофільний, нейтрофільний, змішаний та агранулоцитарний варіанти [10, 13, 20].

Наявність різноманітних тригерів і деяких супутніх станів обумовлює певні особливості клінічної картини й перебігу БА. Це дає змогу виділяти в окремі фенотипи: вірус-індуковану астму, астму фізичного зусилля, аспіринову астму, астму курця, астму, що поєднується з ожирінням, астму з обструктивним нічним апное, астму, що поєднується з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, а також БА–ХОЗЛ-оверлап [13].

Сучасні класифікації БА визначають не лише фенотипи БА, але й ендотипи, що їм відповідають. Ендотип – це той підтип захворювання, який характеризується унікальним чи відмінним патофізіологічним (патогенетичним) механізмом, котрий значною мірою визначає відповідь хворих на терапію [16, 18, 19, 25].

Так, виділяють:

- алергічну БА: еозинофільну, Th2-обумовлене запалення, з чутливістю до глюкокортикостероїдів (ГКС), з чутливістю до анти-IgE, з чутливістю до інтерлейкіну- 5 (IL-5), з чутливістю до анти-IL-4/IL-13,

з чутливістю до алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ);

- ендогенну БА: еозинофільну, нейтрофільну, асоційовану з аутоантитілами/суперантигенами, з чутливістю до ГКС, з резистентністю до ГКС;

- нейтрофільну БА: з активацією вродженого імунітету, зі збільшенням виживаності нейтрофілів, з резистентністю до стероїдів, з чутливістю до антиоксидантів/макролідів, з анти-TNF- $\alpha$ -чутливістю (TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$ );

- аспіринову БА: еозинофільну, з порушенням метаболізму ейкозаноїдів / з чутливістю до лейкотриєнів С4, D4, E4, з чутливістю до ГКС, з чутливістю до антителокотрієнових препаратів;

- БА з ремоделиванням дихальних шляхів: з дифузним ремоделингом, з активацією ендотеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) тощо [13, 16–18].

Персоніфікація терапії з урахуванням фенотипів та ендотипів БА полягає у спрямуванні лікування на головні імунопатологічні мішені, яким належить провідна роль у виникненні та підтриманні (персистенції) хронічного запального процесу в кожному окремому випадку, – так звана таргетна терапія (від англ. *target* – мішень). Розробці таргетної терапії при БА були присвячені численні проекти останніх 2 десятиліть, завдяки яким арсенал лікарських засобів поповнився антителокотрієновими, анти-IgE-моноклональними антитілами, антицитокіновими моноклональними антитілами, а їх призначення хворим на БА було регламентоване міжнародними [15, 17, 18, 22, 24, 27, 30] та національними рекомендаціями [7, 14].

Через те що БА є хронічним запальним захворюванням, основна мета сучасного лікування хворих на сьогодні полягає не в тому, щоби їхвилікувати (бо нині це є перспективою далекого майбутнього), а в досягненні та підтримці повного контролю над захворюванням, а саме досягнення й підтримка хорошого контролю клінічних симптомів протягом тривалого часу, мінімізація ризиків майбутніх загострень БА, фіксованої обструкції дихальних шляхів і небажаних побічних ефектів лікування [7, 14, 20, 24].

Згідно з критеріями GINA (2014), досягнення повного контролю БА передбачає [10, 20, 22]:

- відсутність денних симптомів або виникнення нападів двічі або менше разів на тиждень;
- відсутність обмеження фізичної активності протягом дня;
- відсутність симптомів БА, що змушують прокидатися вночі;
- відсутність (або  $\leq 2$  разів на тиждень) необхідності в симптоматичному лікуванні;
- нормальні або близькі до нормальних показники легеневої функції;
- відсутність загострень.

Проте, незважаючи на всі успіхи сучасної фармако-терапії, навіть у США і країнах Західної Європи рівень адекватного контролю БА невисокий (лише від 8 до 30%), а відсоток хворих з неконтрольованою БА в різних країнах коливається від 40 до 67% [23].

За повідомленнями з Російської Федерації, в цій країні повністю контролювати БА вдається лише в 5–20% пацієнтів. Нині неконтрольована БА виступає особливою медико-соціальною проблемою, що пов'язано з високою інвалідизацією, частими тяжкими загрозливими для життя загостреннями, високим ризиком смерті хворих, а також значними економічними витратами для охорони здоров'я (близько 80% всіх витрат, призначених на лікування БА загалом) [9].

Варто зазначити, що серед фахівців панує певна термінологічна анархія, і часто одне поняття підмінюється іншим. Так, в науковій літературі досить часто вживається термін «важка» («трудна», «hard», «difficult») астма, тяжка («тяжелая», «severe»), неконтрольована («uncontrolled», «difficult-to-treat»), «резистентна» («resistant», «therapy-resistant»), «рефрактерна» («refractory») астма. Важку астму часто ототожнюють з тяжкою, тяжку – з неконтрольованою, а неконтрольовану – з резистентною або рефрактерною. Насправді, це зовсім різні поняття: тяжка БА – це БА, яка для збереження контролю потребує терапії 4–5-ї сходинки, тобто використання високих доз інгаляційних ГКС/ $\beta_2$ -агоністів тривалої дії (ГДБА), а неконтрольована – це БА, при якій призначення адекватної терапії не призводить до встановлення контролю над хворобою [12, 13, 20]. В свою чергу, резистентна або рефрактерна вважається однією зі складових неконтрольованої БА. «Трудна» або «важка» БА взагалі об'єднує декілька феноменів та різних характеристик, а загальною їх рисою є те, що всі вони є загрозливими для життя. Така термінологічна плутанина суттєво ускладнює як діагностику БА, так і вибір адекватної терапевтичної тактики [2].

Для діагностики неконтрольованої БА експертами Європейського респіраторного і Американського торакального співтовариств у 2014 р. були запропоновані наступні критерії:

1. Недостатній контроль симптомів: опитувачі ACQ-5 > 1,5; АСТ < 20.

2. Часті важкі загострення:  $\geq 2$  і курсів системних ГКС більше 3 днів кожен за попередній рік.

3. Принаймні одна госпіталізація, лікування у відділенні інтенсивної терапії, застосування респіраторної підтримки впродовж попереднього року.

4. Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) < 80% від належного після прийому бронходилататорів.

Причини, якими можна пояснити відсутність контролю БА, підрозділяються на ендогенні та екзогенні.

До *екзогенних чинників* відносять:

- неадекватну базисну терапію, яка нерідко пов'язана з недостатньою кваліфікацією лікаря, або недооцінку стану хворого через відсутність моніторингу клініко-функціональних показників, або невірне уявлення пацієнта про свої можливості у досягненні контролю БА;

- низьку комплаєнтність;
- перманентну дію тригерів.

До *ендогенних причин* відносять:

- фармакогенетичні особливості;

- зниження чутливості до ГКС;
- генетично детерміновані індивідуально високі темпи розвитку запалення;
- некеровану гіперреактивність бронхів.

Серед пацієнтів з БА рефрактерність до традиційної терапії відмічена у 5–20% хворих. Саме вони частіше за інших звертаються по медичну допомогу. Екзогенні (зовнішні) причини домінують, проте в реальності ці два види причин досить часто доповнюють один одного. Серед хворих на тяжку БА з ознаками терапевтичної резистентності у 20% випадків діагностується резистентність до ГКС, у 15% – до  $\beta_2$ -агоністів, у 40% – до антагоністів рецепторів лейкотрієнів (АРЛ). А майже 10% пацієнтів з тяжким перебігом БА зовсім не відповідають на традиційні схеми лікування, відзначають високу частоту загострень, візитів до лікарів і госпіталізацій [9].

Ретельне діагностичне обстеження хворих на БА з неконтрольованим перебігом дає змогу віднести їх до однієї з трьох наступних категорій:

1. БА, яка потенційно піддається лікуванню, але існує бар'єр, що перешкоджає цьому, наприклад, продовження паління, постійна дія алергену або недотримання режиму лікування.

2. БА з супутніми захворюваннями, за наявності інших чинників, котрі сприяють загальним симптомам пацієнта, наприклад, дисфункціональне дихання, хронічний риносинусит, поліпи носа, бронхоектазія, задишка або обструкція дихальних шляхів, неконтрольована гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (GORD), дисфункція голосових зв'язок або трахеобронхомаліяція.

3. Важка рефрактерна астма – це астма, яка дійсно погано реагує на стандартну терапію, особливо на ГКС. Ці хворі мають стійкі симптоми, часті загострення та тяжку обструкцію дихальних шляхів навіть при прийомі високих доз інгаляційних ГКС.

Неконтрольована БА представлена 3 основними фенотипами:

1. Хаотична нестабільна або ламка чи крихка (brittle) астма [9, 11, 23, 26, 28].

2. Хронічна складна астма з постійною бронхообструкцією.

3. Фатальна астма.

Серед підтипів неконтрольованої БА розрізняють:

- ламку (крихку) астму;
- нічну астму;
- стероїд-резистентну астму;
- стероїд-залежну астму;
- астму з фіксованою бронхообструкцією;
- інфекцію, спровоковану астмою;
- передменструальну астму;
- гостру тяжку астму;
- астматичний статус;
- фатальну астму.

**Ламка астма** діагностується у пацієнтів з важкою і нестабільною БА, які демонструють широку варіабельність пікової швидкості видиху (ПШВ, чи PEF – peak expiratory flow), незважаючи на високі дози інгаляційних ГКС. Тип 1 ламкої астми характеризується

широкою, стійкою і хаотичною мінливістю ПШВ (< 40% добової варіабельності протягом > 50% часу протягом принаймні 150 днів), попри потужну медикаментозну терапію. Тип 2 ламкої БА охоплює раптові гострі напади без очевидного пускового механізму й тривалістю менше 3 год у пацієнтів з явно нормальною функцією дихальних шляхів або задовільним контролем хвороби.

**Нічна астма** має раннє ранкове занурення і подвійне падіння.

**Передменструальна астма** – це нестабільна астма, яка виникає за 2–5 дів до менструації.

**Стероїд-резистентна астма** діагностується у тих рідкісних пацієнтів, які приймають високі дози ГКС (10–14-денний курс преднізолону  $\geq$  20 мг двічі на добу), але поліпшення від вихідного ОФВ<sub>1</sub> не перевищує 15%.

**Стероїд-залежна астма** визначається як астма, яку можна контролювати тільки при використанні високих доз пероральних ГКС.

**Гостра тяжка астма** діагностується у пацієнтів з гострим або підгострим загостренням хвороби, яке супроводжується задишкою, утрудненням у грудях і виразним зниженням функції легенів.

**Астматичний статус** характеризується виникненням гострої дихальної недостатності, котра може призвести до смерті (фатальна астма).

Звертає на себе увагу те, що деякі фенотипи/підтипи неконтрольованої БА та важкої БА співпадають (див. таблицю): астматичний статус, фатальна астма (fatal asthma), нестабільна астма (brittle asthma).

На результати терапії і досягнення контролю часто впливають коморбідні (супутні) захворювання, які можуть обумовлювати несприйнятність до лікування, а також визначати фенотип захворювання. Найбільш поширеними коморбідними станами при БА виступають хвороби верхніх дихальних шляхів (алергічні риніти, синусити), респіраторні інфекції, ХОЗЛ, психопатологічні стани, ожиріння, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, гормональні порушення, атопічні дерматити, а також нікотинова залежність. Наявність ожиріння у пацієнтів з БА поєднується з вищим ступенем тяжкості її перебігу і зниженням ефективності терапії з використанням інгаляційних ГКС, що суттєво перешкоджає досягненню контролю над захворюванням.

Таким чином, неконтрольована БА об'єднує різні клінічні, функціональні та патофізіологічні фенотипи захворювання [8, 9], що пов'язано з різними механізмами її формування і тому потребує різних підходів до діагностики та прогнозування, котрі можуть застосовуватися як самостійно, так і в різноманітних комбінаціях. Так, застосовують опитувальники (АСТ-тест, АСQ-5), проводять спірометрію й пікфлоуметрію для визначення показників функції зовнішнього дихання, здійснюють аналіз індукованого мокротиння (в якому визначають його клітинний склад, рівні цитокінів, інших медіаторів і розчинних молекул міжклітинної взаємодії тощо), досліджують конденсат повітря, що видихується пацієнтом (визначають концентрації газів, окремі біохімічні

Таблиця. Характеристики неконтрольованої та тяжкої БА

Характеристики БА	
Неконтрольована	Тяжка
<b>Визначення</b>	
Це БА, при якій призначення адекватної терапії не призводить до досягнення контролю над хворобою	Це БА, яка для збереження контролю потребує терапії 4–5-ї сходинки, тобто використання високих доз інгаляційних ГКС/ТДБА
<b>Критерії</b>	
1. Недостатній контроль симптомів: опитувачі ACQ > 1,5, АСТ < 20	1. Щоденні напади задухи (за відсутності адекватного лікування)
2. Часті важкі загострення: $\geq 2$ і курсів системних ГКС > 3 днів кожен за попередній рік	2. Часті нічні симптоми (за відсутності адекватного лікування)
3. Щонайменше одна госпіталізація, лікування у відділенні інтенсивної терапії, застосування респіраторної підтримки впродовж попереднього року	3. Часті загострення (за відсутності адекватного лікування)
4. ОФВ <sub>1</sub> < 80% від належного після прийому бронходилататорів	4. Виразні порушення функції зовнішнього дихання: ОФВ <sub>1</sub> < 60% від належного, добова варіабельність ПШВ (PEF) > 30%
<b>Фенотипи</b>	
1. Хаотична нестабільна або ламка чи крихка (brittle) астма	1. Астматичний статус або тяжке загострення БА (acute severe asthma чи status asthmaticus)
	2. Фатальна астма
2. Хронічна складна астма з постійною бронхообструкцією	3. Раптова тяжка астматична атака
	4. Повільна астматична атака
3. Фатальна астма	5. Нестабільна (ламка) астма (brittle asthma)
	6. Хронічна тяжка астма

показники, вміст цитокінів та ін.), проводять фенотипування лімфоцитів, тестують сироватку крові на вміст імунoglobulinів, циркулюючих імунних комплексів, цитокінів тощо, а також проводять генетичні та фармакогенетичні дослідження [1, 3, 5, 7–9, 14].

Кожен з перелічених методів обстеження хворих на БА, котрі використовують для діагностики та прогнозування її неконтрольованого перебігу, виявлення причин та з'ясування механізмів терапевтичної резистентності не є досконалим, має свої переваги

та недоліки. Часто таке обстеження потребує досить тривалого часу та значних матеріально-технічних ресурсів і фінансових витрат. Проте корекція терапевтичної тактики в разі доведеної резистентності до фармпрепаратів дає можливість такому пацієнту уникнути їх призначення, обрати ефективні ліки, їх дози та схеми прийому й пришвидшити досягнення бажаного контролю над хворобою.

Робота виконана за кошти державного бюджету України.

### Список літератури

1. Безруков Л.О., Колоскова О.К., Ортеменка Є.П. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів. *Здоров'я ребенка*. 2012. Т. 37, № 2. С. 28–30.
2. Беш Л.В., Боднарчук В.О. Контрольованість бронхіальної астми у дітей: наскільки можливо вона є сьогодні? URL: <https://www.health-ua.org/faq/pulmonologiya-ftiziatrya/673.html>.
3. Колоскова О.К. і др. Динамічні показники активності запалення дихальних шляхів у підлітків, хворих на бронхіальну астму. *Современная педиатрия*. 2017. № 2. С. 102–105. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2017\\_2\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2017_2_18).
4. Колоскова О.К., Іванова Л.А. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку. *Перинатология и педиатрия*. 2012. Т. 51, № 3. С. 96–98. URL: <http://dSPACE.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/5404>.
5. Колоскова О.К., Лобанова Т.О. Інфламаторичні особливості перебігу бронхіальної астми за різного ступеня активності еозинофільного запалення дихальних шляхів. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20(78). № 2. С. 39–42. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2016\\_20\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2016_20_2_12).
6. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипи і ендотипи бронхіальної астми: от патогенеза і клінічної картини к выбору терапии. *Российский Аллергологический Журнал*. 2013. № 1. С. 15–24. URL: <https://istina.msu.ru/publications/article/5518909/>.
7. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Київ: МОЗ України. 54 с.
8. Позднякова О.Ю., Байда А.П., Батурич В.А. Генетические аспекты резистентности к терапии неконтролируемой бронхальной астмы. *Врач*. 2013. № 7. С. 4–48. URL: [www.rusvrach.ru/vrachi/archive/vrachi-7.../4780-magazine-vrach-2013-07-010.html](http://www.rusvrach.ru/vrachi/archive/vrachi-7.../4780-magazine-vrach-2013-07-010.html)

### References

1. Bezrukov LO, Koloskova OK, Ortemenka EP. Porivnyal'nyy analiz tsitologichnogo skladu mokrotinny shkol'yariv, khvorikh na bronkhial'nu astmu, pri eozinofil'nomu ta neytrofil'nomu kharakteri zapalennya dikhal'nikh shlyakhiv (Comparative analysis of the cytological composition of sputum in schoolchildren with bronchial asthma, with eosinophilic and neutrophilic airway inflammation). *Zdorov'e rebenka*. 2012;37(2):28–30.
2. Besh LV, Bodnarchuk VO. Kontrol' ovanist' bronkhial'noi astmi u ditey: naskil'ki mozhlivoyu ona e s'ogodni? (Bronchial asthma control in children: how is it possible today?) URL: <https://www.health-ua.org/faq/pulmonologiya-ftiziatrya/673.html>.
3. Koloskova OK, et al. Dinamichni pokazniki aktivnosti zapalennya dikhal'nikh shlyakhiv u pidlitkiv, khvorikh na bronkhial'nu astmu (Dynamic indicators of inflammation of the airways in adolescents with bronchial asthma). *Sovremennaya pediatriya*. 2017;2:102–105. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2017\\_2\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2017_2_18).
4. Koloskova OK, Ivanova LA. Fenotipovi osoblivosti bronkhial'noi astmi v ditey shkil'noogo viku (Phenotypical features of bronchial asthma in school-age children). *Perinatologiya i pediatriya*. 2012;51(3):96–98. URL: <http://dSPACE.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/5404>.
5. Koloskova OK, Lobanova TO. Inflamatorichni osoblivosti perebigu bronkhial'noi astmi za ruznogo stupenya aktivnosti eozinofil'noogo zapalennya dikhal'nikh shlyakhiv (Inflamatoric features of the course of bronchial asthma for varying degrees of activity of eosinophilic airway inflammation). *Bukovins'kiy medichnyi visnik*. 2016;20(78)(2):39–42. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2016\\_20\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2016_20_2_12).
6. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Fenotipy i endotipy bronkhial'noy astmy: ot patogeneza i klinicheskoy kartiny k vyboru terapii (Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy). *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*. 2013;1:15–24. URL: <https://istina.msu.ru/publications/article/5518909/>
7. Nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 № 868 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnikh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri bronkhial'niy

9. Позднякова О.Ю. Клинико-фенотипическая характеристика неконтролируемой бронхиальной астмы и персонализированный подход к диагностике и лечению в амбулаторно-поликлинических условиях. Дис. ... докт. мед. наук. Ставрополь. 2016. 305 с.: URL: [http://stgmu.ru/userfiles/depts/scientist/Diss.Pozdnyakova\\_O.Yu.\\_na\\_sajt.pdf](http://stgmu.ru/userfiles/depts/scientist/Diss.Pozdnyakova_O.Yu._na_sajt.pdf).
10. Романюк Л.И. Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику Клинической иммунологии. Алергологія. 2015. № 5-6. С. 84-85. URL: <http://health-ua.com/article/6356-vnedrenie-rekomendacij-GINA2015-2014-v-klinicheskuyu-praktiku-interaktivny>
11. Трофимов В.И., Миронова Ж.А. Клинические и генетические особенности терапевтической резистентности бронхиальной астмы. Совет медицинский. 2013. № 11. С. 44-49. URL: [www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/1145/1125](http://www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/1145/1125).
12. Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы. Здоров'я України. 2014. Т. 28, № 1. С. 52-54. URL: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2014\\_Pediatr\\_1/52-54.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Pediatr_1/52-54.pdf).
13. Уманец Т.Р. Фенотипы бронхиальной астмы: возможности дифференцированной терапии. Клиническая иммунология. Алергологія. Инфектологія. 2014. Т. 74. № 5. URL: [www.kiai.com.ua](http://www.kiai.com.ua)
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. URL: <http://www.spulmo.ru/download/BB1.pdf>.
15. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма, хроничне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. Астма та алергія. 2015. № 4. С. 38-42.
16. Эндотипы и фенотипы астмы – от алгоритма обследования до подбора терапии. URL: [www.med-sovet.pro/jour/article/view/147](http://www.med-sovet.pro/jour/article/view/147).
17. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J. Intern. Med. 2016. Vol. 279. P. 192-204. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12382/pdf>.
18. Chung K.F., Adcock I.M. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. 2015. Vol. 15. P. 56-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504141>.
19. Zedan M, et al. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses. ISRN Pediatrics. 2013. Vol. 2013. Article ID824781. P. 1-7. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824781>.
20. GINA 2014. URL: [www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014.pdf](http://www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014.pdf).
21. Lee S.P. Update in asthma diagnosis (GINA 2014). Respirology. 2015. Vol. 20. № 4. URL: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075270-201503001-00015&isFromRelatedArticle=Y>.
22. Boulet L.P., FitzGerald J.M., Reddel H.K. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. Curr. Opin. in Pulm. Med. 2015. Vol. 2, № 1. P. 1-7. URL: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25405667>.
23. Serrano C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. Arch. Bronconeumol. 2015. Vol. 51. № 5. P. 235-246. URL: <http://www.archbronconeumol.org/en/guidelines-for-severe-uncontrolled-asthma/articulo/S1579212915000774/>
24. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf).
25. Noujeim C., Bou-Khali P. Severe Asthma: Moving from Phenotype to Endotype Classification with Updates on Treatment. J. Nurs. Care. 2016. P. 5-6. URL: <https://www.omics-group.org/journals/severe-asthma-moving-from-phenotype-to-endotype-classification-with-updates-on-treatment-2167-1168-1000372.php?aid=83201>.
- astmi». Unifikovany klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) medicnoi dopomogi «Bronkhial'na astma» (Order of the Ministry of Health of Ukraine of 08.10.2013 №868 «On approval and implementation of medical-technological documents for the standardization of medical aid in bronchial asthma». Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care «Bronchial asthma»). Київ: MOZ Ukraini. 54 p.
8. Pozdnyakova OYu, Bayda AP, Baturin VA. Geneticheskie aspekty rezistentnosti k terapii nekontroliruemykh bronkhial'noy astmy (Genetic aspects of resistance to the therapy of uncontrolled bronchial asthma). Vrach. 2013;7:4-48. URL: [www.rusvrach.ru/vrach/archive/vrach-7.../4780-magazine-vrach-2013-07-010.html](http://www.rusvrach.ru/vrach/archive/vrach-7.../4780-magazine-vrach-2013-07-010.html).
9. Pozdnyakova OYu. Kliniko-fenotipicheskaya kharakteristika nekontroliruemykh bronkhial'noy astmy i personalizirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh (Clinical and phenotypic characteristics of uncontrolled bronchial asthma and a personalized approach to diagnosis and treatment in outpatient settings). Dis. ... dokt. med. nauk. Stavropol'. 2016. 305 p. URL: [http://stgmu.ru/userfiles/depts/scientist/Diss.Pozdnyakova\\_O.Yu.\\_na\\_sajt.pdf](http://stgmu.ru/userfiles/depts/scientist/Diss.Pozdnyakova_O.Yu._na_sajt.pdf).
10. Romanyuk LI. Vnedrenie rekomendatsiy GINA-2015, 2014 v klinicheskuyu praktiku (Implementation of the recommendations of GINA-2015, 2014 in clinical practice). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2015;5-6:84-85. URL: <http://health-ua.com/article/6356-vnedrenie-rekomendacij-GINA2015-2014-v-klinicheskuyu-praktiku-interaktivny>.
11. Trofimov VI, Mironova ZhA. Klinicheskie i geneticheskie osobennosti terapevticheskoy rezistentnosti bronkhial'noy astmy (Clinical and genetic features of therapeutic resistance of bronchial asthma). Sovet meditsinskiy. 2013;11:44-49. URL: [www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/1145/1125](http://www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/1145/1125).
12. Umanets TR, Lapshin VF. Suchasna kontseptsiya fenotipuvannya bronkhial'noi astmy (Modern concept of phenotyping of bronchial asthma). Zdorov'ya Ukraini. 2014;28(1):52-54. URL: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2014\\_Pediatr\\_1/52-54.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Pediatr_1/52-54.pdf).
13. Umanets TR. Fenotipy bronkhial'noy astmy: vozmozhnosti differentsirovannoy terapii (Phenotypes of bronchial asthma: the possibilities of differentiated therapy). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2014;74(5). URL: [www.kiai.com.ua](http://www.kiai.com.ua).
14. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noy astmy (Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma). URL: <http://www.spulmo.ru/download/BB1.pdf>.
15. Feshchenko Yul. Bronkhial'na astma, khronichne obstruktivne zakhvoryuvannya legeny: perspektivna global'na strategiya vedennya, novitni metody diagnostiki, suchasni pidkhodi do terapii (Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease: promising global strategy of management, advanced diagnostic methods, modern approaches to therapy). Astma ta alergiya. 2015;4:38-42.
16. Endotipy i fenotipy astmy – ot algoritma obsledovaniya do podbora terapii (Endotypes and phenotypes of asthma - from the algorithm of examination to the selection of therapy). URL: [www.med-sovet.pro/jour/article/view/147](http://www.med-sovet.pro/jour/article/view/147).
17. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J. Intern. Med. 2016;279:192-204. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12382/pdf>.
18. Chung KF, Adcock IM. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. 2015;15:56-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504141>.
19. Zedan M, et al. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses. ISRN Pediatrics. 2013;ID824781:1-7. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824781>.
20. GINA 2014. URL: [www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014.pdf](http://www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014.pdf).
21. Lee SP. Update in asthma diagnosis (GINA 2014). Respirology. 2015;20(4). URL: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075270-201503001-00015&isFromRelatedArticle=Y>.
22. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. Curr. Opin. in Pulm. Med. 2015;2(1):1-7. URL: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25405667>.
23. Serrano C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. Arch. Bronconeumol. 2015;51(5):235-246. URL: <http://www.archbronconeumol.org/en/guidelines-for-severe-uncontrolled-asthma/articulo/S1579212915000774/>
24. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf).
25. Noujeim C, Bou-Khali P. Severe Asthma: Moving from Phenotype to Endotype Classification with Updates on Treatment. J. Nurs. Care. 2016;5-6. URL: <https://www.omics-group.org/journals/severe-asthma-moving-from-phenotype-to-endotype-classification-with-updates-on-treatment-2167-1168-1000372.php?aid=83201>.

## НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.И. Фещенко, И.Ф., Ильинская, Л.В. Арефьева, Л.М. Курик

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

### Резюме

Согласно современным представлениям, БА – это генетически детерминированное заболевание, гетерогенное по своим клиническим проявлениям, патофизиологическим и иммунопатологическим механизмам, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Общими симптомами БА выступают приступы удушья (одышка), свистящие хрипы, чувство сдавленности в грудной клетке и кашель. У больных они могут быть различной интенсивности и проявляться вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей (Global Initiative for Asthma). Именно поэтому сейчас общепринято выделять фенотип БА, который определяется как клиническими характеристиками течения болезни, так и особенностями системного и местного (в дыхательных путях) воспалительного процесса. Это позволяет определять индивидуальные характеристики пациента и назначать ему персонализированное лечение. Таким образом, неконтролируемая БА объединяет различные клинические, функциональные и патофизиологические фенотипы заболевания, что связано с различными механизмами ее формирования, и поэтому требует различных подходов к диагностике и прогнозированию, которые могут применяться как самостоятельно, так и в различных комбинациях. Для этого используют опросники (ACT-тест, ACQ-5), спирометрию и пикфлоуметрию, определяют показатели функции внешнего дыхания, осуществляют анализ индуцированной мокроты (в которой определяют ее клеточный состав, уровни цитокинов, других медиаторов и растворимых молекул межклеточного взаимодействия и т. п.), исследуют конденсат выдыхаемого пациентом воздуха (определяют концентрации газов, отдельные биохимические показатели, содержание цитокинов и др.), проводят фенотипирование лимфоцитов, тестируют сыворотку крови на содержание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных

комплексов, цитокинов и т. п., а также проводят генетические и фармакогенетические исследования. Каждый из перечисленных методов обследования больных БА, которые используются для диагностики и прогнозирования ее неконтролируемого течения, выявления причин и выяснения механизмов терапевтической резистентности, не является совершенным, имеет свои преимущества и недостатки. Часто такое обследование требует достаточно длительного времени и значительных материально-технических ресурсов и финансовых затрат. Однако коррекция терапевтической тактики в случае доказанной резистентности к фармпрепаратам дает возможность такому пациенту избежать их назначения, выбрать эффективные лекарства, их дозы и схемы приема и ускорить достижение желаемого контроля над болезнью.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма.

*Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2018, № 2*

*Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, профессор, директор*

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»*

*ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua*

## NON-CONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA: THE CONTEMPORARY CONDITION OF THE PROBLEM

Y.I. Feshchenko, I.F. Ilyinskaya, L.V. Arefieva, L.M. Kuryk

SO «National Institute Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine»

### Abstract

According to modern concepts, BA is a genetically determined disease, heterogeneous in its clinical manifestations, pathophysiological and immunopathological mechanisms, characterized by chronic inflammation of the respiratory tract. Common symptoms of asthma are attacks of suffocation (dyspnea), wheezing, a feeling of tightness in the chest and coughing. In patients, they can be of varying intensity and manifest along with variable airway obstruction (Global Initiative for Asthma). That is why it is now common to identify the phenotype of asthma, which is determined both by the clinical characteristics of the course of the disease, and by the peculiarities of the systemic and local (in the airway) inflammatory process. This allows you to determine the individual characteristics of the patient and give him a personalized treatment. Thus, uncontrolled asthma unites various clinical, functional and pathophysiological phenotypes of the disease, which is associated with various mechanisms of its formation and therefore requires different approaches to diagnosis and prediction, which can be used both independently and in various combinations. For this, questionnaires (ACT test, ACQ-5), spirometry and peakflowmetry are used, external respiration function indicators are determined, sputum smear analysis is performed (in which its cellular composition, levels of cytokines, other mediators and soluble intercellular interaction molecules, etc.), examine the condensate of the patient's exhaled air (determine the gas concentrations, individual biochemical indices, cytokine content, etc.), carry out phenotyping of lymphocytes, test the serum for content of immunoglobulins, circulating immune complexes, cytokines, etc., and also carry out genetic and pharmacogenetic studies. Each of the listed methods of examination of patients with asthma, which are used to diagnose and predict its uncontrolled course, to identify the causes and elucidate the mechanisms of therapeutic resistance is not perfect, has its advantages and disadvantages. Often such a survey requires a fairly long time and significant material and technical resources and financial costs. However, the correction of therapeutic tactics in the case of proven resistance to pharmaceuticals makes it possible for such a patient to avoid their appointment, select effective drugs, their doses and regimens, and accelerate the achievement of the desired control over the disease.

**Key words:** bronchial asthma.

*Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2018, 2*

*Y.I. Feshchenko, Academician of NAMS of Ukraine, Professor*

*Director of SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.H. Yanovskiy of NAMS of Ukraine»*

*10, M. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038; tel.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua*