

Медицина высокой точности и бронхиальная астма. А так ли важен фенотип и что нового нас ждет?



Бронхиальная астма (БА) - гетерогенное заболевание с множеством «лиц». Персонализированный диагностический подход определяет эффективность лечения. Так, в GINA-2020 (Global Initiative for Asthma-2020) персонализированный подход доминирует как в диагностике, так и в лечении БА [1].

Сегодня в зарубежной литературе используют менее точные характеристики заболевания — фенотипы БА. Однако применение классификации БА на основе клинико-патогенетических вариантов (КПВ) было прорывом в астмологии.

10 клинико-патогенетических вариантов по Г.Б. Федосееву [2]:

- Атопический
- Инфекционно-зависимый
- Аутоиммунный
- Стероидозависимый
- Дизовариальный
- Выраженный адренергический дисбаланс
- Холинергический
- Нервнопсихический
- Аспириновый
- Астма физического усилия

Обычно, в начале заболевания наблюдается атопический или инфекционно-зависимый вариант либо их сочетание. Далее могут присоединяться другие КПВ. Анализ различных комбинаций выявил наличие 18 сочетаний КПВ у разных больных.

GINA-2020

В Глобальной стратегии по лечению БА (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020), пересмотренной в 2020 г. (GINA-2020), рекомендуют выделять

5 фенотипов БА [3]:

- Аллергическая
- Неаллергическая
- С поздним дебютом
- С фиксированной обструкцией
- При ожирении

Тут есть определенная разнородность критериев классификации, но важнее то, что авторы Глобальной стратегии подчеркивают, что эти фенотипы не отражают строго специфический патофизиологический процесс и главное — не отражают реакцию на лечение.

Вместе с привычным понятием «фенотипа» (совокупность клинических и патофизиологических характеристик-внешние проявления болезни, развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов под действием окружающей среды), появилось понятие «эндотипа», в который включаются те

ключевые отличительные патофизиологические механизмы, определяющие ответ на лечение [1].

Если получается выделить конкретный биомаркер, являющийся субстратом или основанием для патогенетической терапии, то это уже дает возможность выделить конкретный эндотип. Если перевести это в пример то, классический вариант, описывающий эту ситуацию, то это атопическая БА с маркером на уровне молекулярной характеристики, когда может быть назначен омализумаб, или эозинофильная астма, при которой повышается уровень интерлейкина-5 и назначаются антиинтерлейкиновые препараты» [1].

На сегодняшний день большая часть исследований эндотипа проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний. Очень важно то, что на ранних стадиях болезни эндотипы легче дифференцировать, в то время как по мере прогрессирования выделение каждого специфического эндотипа гораздо сложнее [1].

Будущее за агонистами рецепторов Tas2!

Предполагают, что в будущем лечение БА будет дополнено новым классом бронходилататоров — агонистов рецепторов Tas2R, более мощных, чем β 2-агонисты.

Интересно, что среди биомаркеров для эндотипов, существуют и вкусовые рецепторы к горькому вкусу (Tas2R), которые экспрессированы на гладкомышечных клетках бронхов. Установлено, что плотность этих рецепторов на гладких мышцах человека выше примерно в 4 раза, чем плотность β 2-адренорецепторов, и каждый из них способен вызывать релаксацию гладких мышц бронхов. Поэтому предполагают, что в будущем лечение БА будет дополнено новым классом бронходилатато-

ров — агонистов рецепторов Tas2R, более мощных, чем β 2-агонисты [1].

Хорошо известно, что БА и аллергический ринит тесно связаны друг с другом, в основе их патогенеза лежит IgE опосредованное воспаление слизистой оболочки: при аллергическом рините – верхних, при БА - нижних дыхательных путей. Понимание этого имеет большое значение не только для пульмонологов, аллергологов, но и для педиатров и оториноларингологов. Именно оториноларингологи обратили внимание на участие TAS2R, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота, прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции. Например, рецептор к горькому вкусу (фенилтиокарбамиду) TAS2R38 на подвижных назальных ресничках считают независимым фактором риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство. Соответственно, выявлено и снижение уровня рецепторов TAS2R38 при аллергической БА [5].

Конечно, механизмы этой регуляции еще предстоит изучать, а вот протективный эффект агонистов рецепторов к горькому вкусу, ингибирующих IgE-зависимую активацию тучных клеток уже известен [5,6].

Почему важно определять фенотип?

Определение фенотипа для пациентов с заболеванием с тяжелым течением – обязательное условие перед назначением генно-инженерных биологических препаратов, так как ответ на медикаментозную терапию во многом зависит от фенотипа, что дает возможность персонализировано подходить к выбору наиболее оптимального лечения [4].

Ключевые слова: аллергическая бронхиальная астма, вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, TAS2R38, IgE, фенотип, генотип, GINA-2020, юиомаркеры.

Литература:

1. Минеев Н.В. Медицина высокой точности и бронхиальная астма. UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL VOLUME 3, N 1, 2021; С: 5-12.
2. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: ЛИМИ им. акад. И.П. Павлова; 1982.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
4. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 119–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.
5. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Кузикова А.А. Рецепторы к горькому вкусу и общий $\text{I}\mu\text{E}$ в сыворотке крови при аллергической бронхиальной астме у женщин. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 3. С. 35-40.
6. Ekoff M, Choi JH, James A et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(2): 475-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.