

Ne 2 tipo sunkios astmos diagnostikos ir gydymo galimybės

NON-TYPE 2 SEVERE ASTHMA DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įrodyta, jog 2 tipo astma bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas nustatomas dviem trečdaliams sergančių sunkia astma pacientų. Jam būdinga padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje, didesnė serumo imunoglobulino E (IgE) ir frakcinė iškvepiamo azoto oksido (FeNO) koncentracijos. Tačiau trečdaliui sergančiųjų sunkia astma vis dėlto stebimi ne 2 tipo astmai būdingi požymiai. Nepaisant to, kad klinikinėje praktikoje vartojami vis nauji vaistai sunkiai astmai gydyti ir dažnai pabrėžiama individualaus sunkios astmos gydymo parinkimo svarba, šiuo metu specifinis sunkios astmos gydymas biologiniais vaistais yra galimas tik esant 2 tipo astmai (eozinofiliniam fenotipui). Deja, ne 2 tipo astmai būdingiems fenotipams (neutrofilinei ir paucigranulocitinei astmai) patvirtinto veiksmingo medikamentinio gydymo kol kas nėra.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, ne 2 tipo uždegimas, bronchų hiperreaktyvumas.

Summary. It is known that type-2 inflammation-driven asthma, which includes the eosinophilic phenotype, is present in over two-thirds of patients with severe asthma and is typically characterized by elevated levels of type-2 inflammatory biomarkers, including blood eosinophils, serum IgE and fractional exhaled nitric oxide. Conversely, approximately one-third of patients with severe asthma do not present with increased type-2 inflammation. Most pharmaceutical therapies are for severe type-2 asthma (eosinophilic phenotype), including several biologics approved for use. Unfortunately, there are currently no approved treatments for severe asthma of non-2 type (for neutrophilic and paucigranulocytic).

Keywords: severe asthma, non type-2 inflammation, Th2 cells, airway hyperresponsiveness.

ĮVADAS

Astma yra viena seniausių žinomų ligų medicinos istorijoje ir viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje, sąlygojanti reikšmingas sveikatos priežiūros paslaugų išlaidas. Nors pirmą kartą astmos simptomai paminėti Egipto papirusuose prieš 3500 metų, didžiausi atradimai astmos srityje įvyko per pastaruosius tris dešimtmečius. Visame pasaulyje aktyviai vykdomi įvairūs tiek *in vitro*, tiek *in vivo* tyrimai, tačiau, deja, lieka dar neatsakytų klausimų apie astmos patogenezę. Pirmiausia vertėtų prisiminti, kas yra 2 tipo ir ne 2 tipo astma. Taip pat svarbu išsiaiškinti, ar egzistuoja ne 2 tipo uždegimas sergantiesiems sunkia astma.

UŽDEGIMINIAI ASTMOS POTIPIAI

1990–2000 m. atlikta daugybė tyrimų, kuriuose įrodytas teigiamas priešūždegiminių (įkvepiamųjų gliukokortikoidų, IGK) bei bronchus plečiamųjų vaistų veiksmingumas gydant astmą. Tuo pačiu laikotarpiu tyrimų su alerginės astmos pelių modelių rezultatai parodė, jog 2 tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2) vaidina pagrindinį vaidmenį kvėpavimo takuose vykstančiame alergeno sukeltame uždegime bei sąlygoja bronchų hiperreaktyvumą (BHR). Įrodyta, kad alerginės astmos metu alergenui patekus į kvėpavimo takus aktyvuojami Th2 limfocitai. Pastarieji išskiria įvairius citokinus, iš kurių svarbiausi: interleukinas (IL) 4, IL-5, IL-9 bei

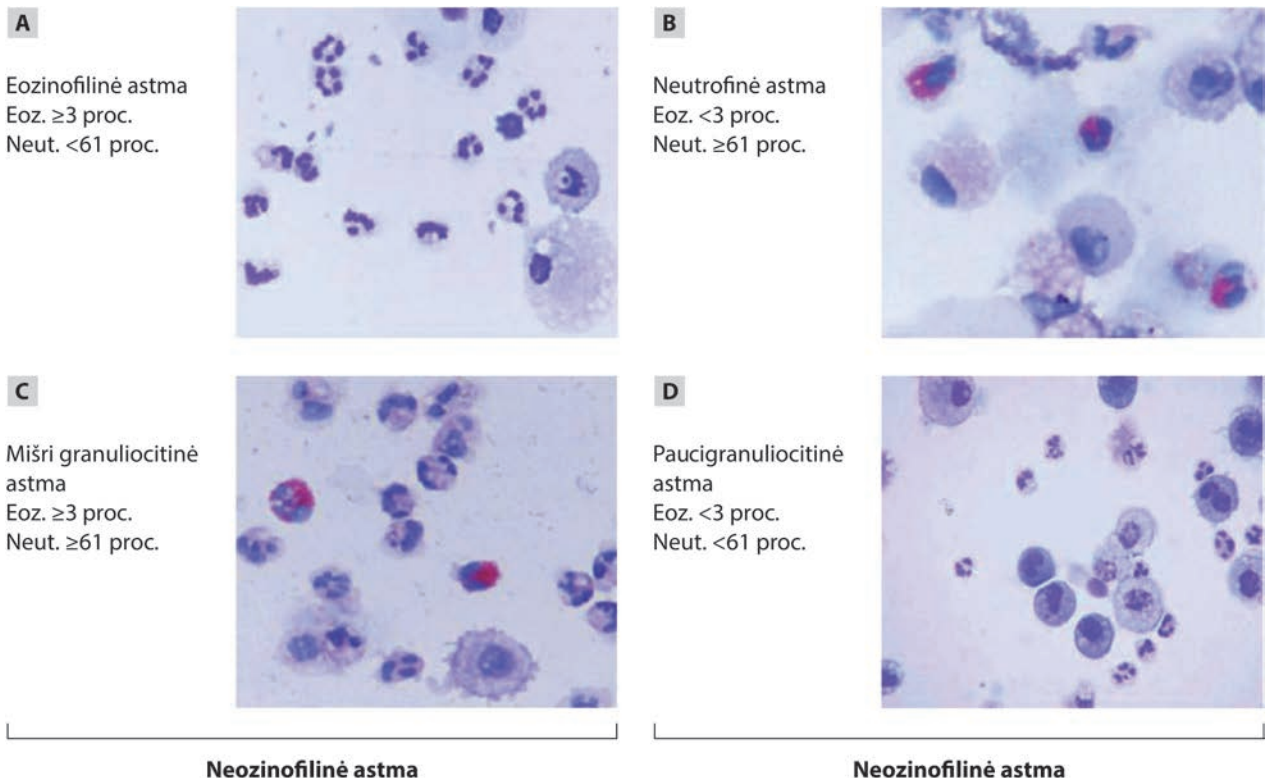
IL-13. Šie citokinai aktyvina eozinofilus ir palaiko eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą [1]. Vėliau šio uždegimo metu stimuliuojami B limfocitai, gaminami IgE klasės antikūnai, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, sąlygoja įvairių mediatorių išskyrimą ir gamybą, taip pat sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą. Taigi, eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas ilgainiui sąlygoja struktūrinius ir funkcinis astmai būdingus kvėpavimo takų pokyčius ir yra labai svarbus astmos patogenezėje. Tačiau eozinofilai yra reikšmingi ne vien tik alerginės astmos metu. Dažnai jie susiję ir su nealerginės astmos patogenezė. Sergant nealergine eozinofiline astma, oro teršalai, mikroorganizmai bei glikolipidai skatina kvėpavimo takų epitelio ląsteles išskirti IL-33, IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetiną (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP). Pastarieji prisijungia prie tam tikrų receptorių, esančių 2 tipo įgimtų limfoidinių ląstelių (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2s) paviršiuje ir jas aktyvina. Aktyvintos ILC2 ląstelės išskiria didelį kiekį IL-5 bei IL-13 ir taip sukelia eozinofilinį uždegimą, gleivių hipersekreciją ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumą nepriklausomai nuo Th2 limfocitų [2]. 2006 m. žurnale „*Respirology*“ J.L. Simpson su bendraautoriais vieni pirmųjų pasiūlė išskirti keturis astmos potipius, remiantis indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtimi [3]. Šiame tyrime dalyvavo 93 sergantieji lengva ir vidutinio sunkumo astma

ir 42 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Tyrimo metu didelis dėmesys skirtas tiek eozinofilinei, tiek neozinofilinei astmai. Nustatyti fenotipai (neutrofilinės, eozinofilinės, mišrios granulocitinės astmos, kai yra padidėję tiek eozinofilai, tiek neutrofilai, bei paucigranulocitinės astmos, kai randama itin mažai granulocitų) pateikiami 1 pav. Pacientai potipiuose kliniškai nesiskyrė, pastebėta tik tai, kad vyresnio amžiaus pacientų indukuotuose skrepliuose buvo didesnis kiekis neutrofilų (neutrofilinės bei mišrios granulocitinės astmos potipiai). Taigi, tyrimai parodė, kad lengva arba vidutinio sunkumo astma sergantiesiems skrepliuose būdingas ne vien tik eozinofilinis uždegimas. Vieno iš šių tyrimų rezultatai (tyrime dalyvavo 995 astma sergantys asmenys, iš kurių 645 buvo gydomi mažomis IGK dozėmis, o 350 asmenų nebuvo gydyti IGK bent dvi savaites iki pirmo indukuotų skreplių tyrimo) parodė, kad skreplių eozinofilija (>2 proc. eozinofilų) nustatyta tik 36 proc. tiriamųjų, nevartojusių IGK, ir tik 17 proc. astma sergančiųjų, gydytų IGK. Tyrimo metu (324 astma sergantiesiems) pakartotinai atliekant indukuotų skreplių tyrimą, tik 22 proc. IGK negydomiems astma sergantiesiems nustatyta nuolatinė skreplių eozinofilija, 31 proc. IGK nevartojusių pacientų daugiau nei 2 proc. eozinofilų skrepliuose stebėti bent vieną kartą (protarpinė eozinofilija), o 47 proc. astma sergančiųjų ir negydytų IGK (8 savaites ir daugiau) skreplių eozinofilija tyrimo metu nebuvo nustatyta

nė karto [4]. Dvi savaites skiriant priešūždegiminių gydymą IGK, užfiksuotas žymus FEV₁ pagerėjimas eozinofilinės atsmos grupėje, lyginant su neozinofilinės atsmos grupe. Tačiau atsakas į bronchų plečiamuosius vaistus (albuterolį) buvo vienodas abiejose grupėse. Tyrejai, apibendrę rezultatus padarė išvadą, kad apie pusei lengva ir vidutinio sunkumo astma sergančiųjų kvėpavimo takuose vis tik vyrauja neozinofilinis uždegimas ir jis, manoma, yra susijęs su blogesniu IGK gydymo atsaku. Vertinant astmos baigtis, didelė pažanga pasaulyje užfiksuota 1990–2000 m.: atsiradę nauji ir geriau prieinami astmai gydyti vaistai (IGK bei bronchus plečiamieji) bei astmos diagnostikos ir gydymo gairių optimizavimas sąlygojo žymiai mažesnę hospitalizacijų dėl astmos skaičių bei mažesnę astmos sąlygotą mirtingumą. Nepaisant naujausių mokslinių atradimų astmos patogenezėje bei atsiradusių naujų gydymo galimybių mirtingumas nuo astmos pastarąjį dešimtmetį išlieka panašus – nemažėja [5]. Tačiau 2017 m. šalies sveikatos profilio dokumento duomenimis, Lietuvoje pastaraisiais metais išvengiamų hospitalizacijų dėl astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos atvejų rodikliai dinamiškoje sumažėjo [6].

SUNKI ASTMA – KAS TAI?

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, Europoje astma nustatoma nuo 5 iki 15 proc. populiacijos. Europos Sąjungoje tiesioginės išlaidos



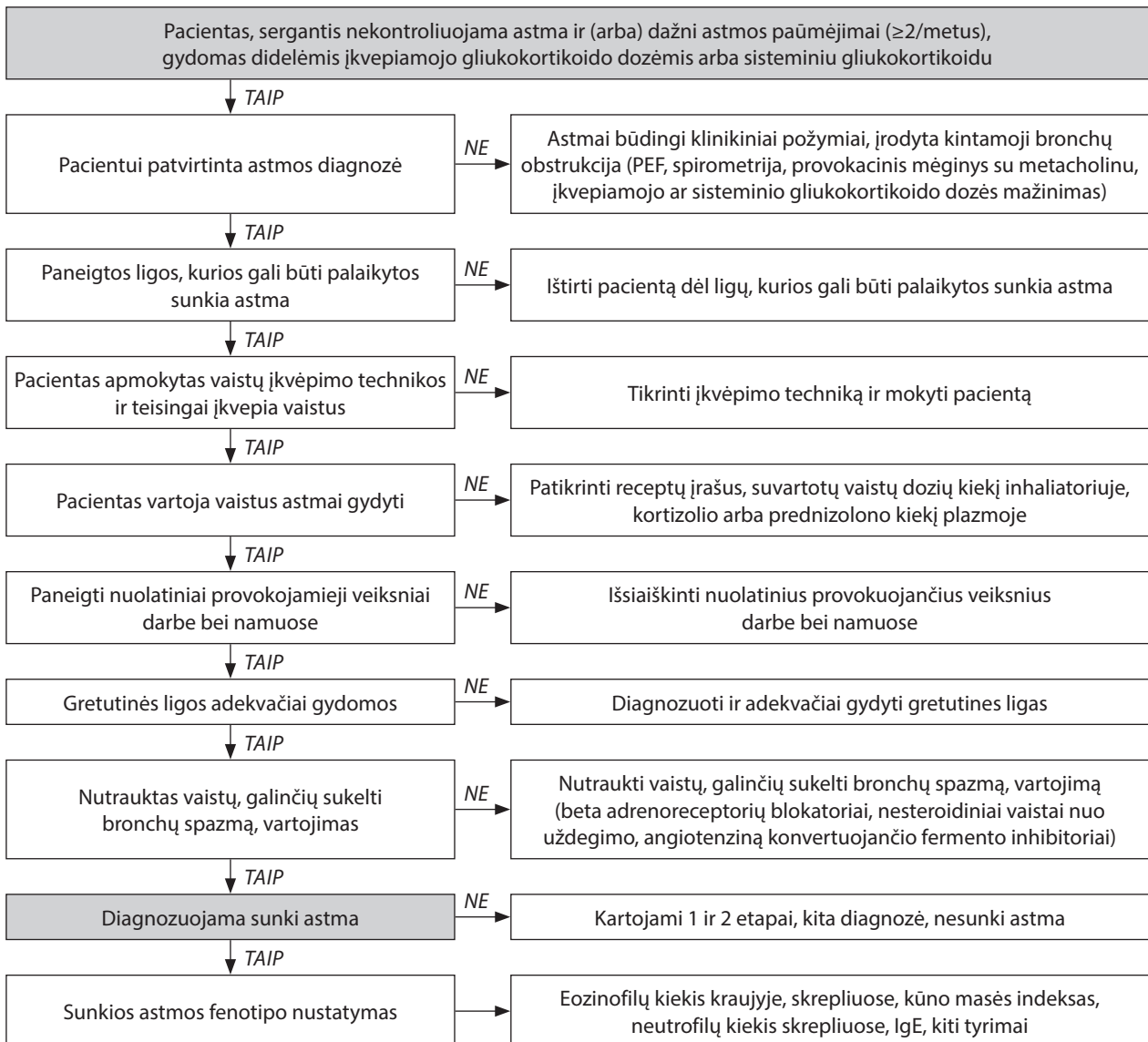
1 pav. Astmos potipiai, vertinant indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtį (parengta pagal Simpson JL irk t., 2006) [3]

Pulmonologija ir alergologija

kvėpavimo sistemos ligoms yra didelės ir sudaro apie 6 proc. viso sveikatos apsaugai skiriamo biudžeto, o su astma susijusios išlaidos siekia apie 17,7 milijardų eurų per metus. Pastaraisiais metais šiek tiek keitėsi astmos supratimas, o į klinikinę praktiką buvo įdiegti nauji vaistai sunkiai astmai gydyti. Sunki astma – tai didelė sveikatos problema visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje. Sergantiesiems sunkia astma būdingi dažni ligos paūmėjimai, laikinas arba ilgalaikis darbingumo praradimas, dažnesnės mirtys [7]. Nors sunkia, gydymui atsparia astma serga nedidelė dalis asmenų (iki 5–10 proc. visų astma sergančiųjų) [8, 9], tačiau jos gydymas paprastai sudaro didžiausias išlaidas. Sunkia astma laikoma tuomet, kai astmai gydyti per praėjusius metus buvo reikalinga skirti 4–5 gydymo pakopą (didelė IGK dozė kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu) pagal Visuotinės astmos iniciatyvos gaires (angl. *Global Initiative for*

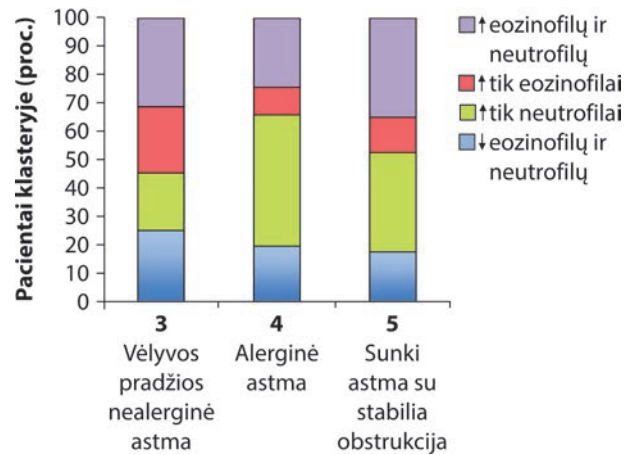
Asthma, GINA), arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išlieka nekontroliuojama [7]. Būtina prisiminti, kad sunki astma apima sergančiuosius, kuriems astmos simptomai išlieka nekontroliuojami, nepaisant adekvataus astmos ir gretutinių ligų gydymo, reguliariai vartojamų astmos gydymui skirtų vaistų, o vaistų įkvėpimo technika gera bei kuomet vengiama astmą sukeliančių aplinkos veiksnių. Jei astmos simptomai išlieka dėl negydomų arba blogai gydomų gretutinių ligų, netinkamo vaistų vartojimo arba aplinkoje esant astmos simptomus sukeliančių išorinių veiksnių, vartojamas „sunkiai gydomos astmos“ (angl. *difficult-to-treat asthma*) terminas [7, 9].

Taigi, patvirtinus sunkios astmos diagnozę (po nuodugnaus paciento specializuoto tyrimo bei po pakankamos gydymo ir stebėsenos trukmės), nustatomas astmos



2 pav. Sunkios astmos diagnostikos algoritmas (parengta pagal Biekšienė K ir kt., 2018) [7]

fenotipas, leidžiantis parinkti optimalų individualų gydymą (2 pav.) [7]. Daugeliu tyrimų įrodyta, jog Th2 bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra astmos patogenezės pagrindas [1, 2]. Tačiau šis mechanizmas ne visuomet gali paaiškinti astmos metu esančio kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę, eigos savitumus ir net skirtingą atsaką į gydymą. Prieš dešimtmetį Europoje atliktas didelis tarptautinis projektas, siekiant atrasti nepriklausomus biožymenis, padedančius prognozuoti kvėpavimo sistemos ligų baigtis U-BIOPRED (angl. *Unbiased BIOMarkers for the Prediction of REspiratory Disease outcomes*), padėjo geriau suprasti astmos fenotipus remiantis indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtimi. Amerikoje vykdytos sunkios astmos tyrimų programos SARP (angl. *Severe Asthma Research Program*) duomenys taip pat suteikė reikšmingų žinių apie astmos patogenezę bei praplėtė supratimą apie klinikinius astmos fenotipus [10]. Dviem trečdaliams sergančiųjų sunkia astma (geriamųjų gliukokortikoidų fone) kvėpavimo takuose vis tik vyrauja 2 tipo uždegimas (eozinofilinis fenotipas), kuriam būdinga padidėjęs eozinofilų kiekis kvėpavimo takuose ir kraujyje, didesnė IgE koncentracija kraujo serume bei didesnė FeNO koncentracija. Tačiau įdomu tai, kad apytiksliai vienam trečdaliui sergančiųjų sunkia astma 2 tipo uždegimas (geriamųjų gliukokortikoidų fone) buvo nebūdingas, tačiau tvirtai teigti, kad šie pacientai sergo ne 2 tipo sunkia astma, vis tik negalima. Geriamieji gliukokortikoidai slopina Th2 aktyvumą, uždegimą skatinančių mediatorių – IL-4, IL-5, IL-13 gamybą, aktyvina eozinofilų apoptozę, slopina cikloksigenazės 2 bei fosfolipazės A2 genų transkripciją. Gydant sunkią astmą šiais vaistais, paprastai stebimas mažesnis eozinofilų kiekis kraujyje bei skrepliuose ir galima imti galvoti, kad tai vis tik ne 2 tipo astma. Tačiau nutraukus geriamųjų gliukokortikoidų skyrimą – eozinofilija vėl paprastai padidėja ir tai dažniausiai siejama su 2 tipo astma. Kita vertus, skreplių bei kraujo ląstelinė sudėtis tam pačiam pacientui skiriasi dinamiškoje, todėl sunku vienareikšmiškai pasakyti, ar egzistuoja ne 2 tipo sunki astma. SARP tyrimo metu išskirti penki astmos klasteriai, iš kurių tik trys būdingi sergantiesiems sunkia astma: trečiasis klasteris – vėlyvos pradžios nealerginės astmos, ketvirtasis klasteris – sunkios alerginės astmos, penktasis klasteris – sunki astma su stabilia bronchų obstrukcija (3 pav.). Nepaisant to, kad į klinikinę praktiką įdiegiami vis nauji vaistai sunkiai astmai gydyti ir dažnai pabrėžiama individualaus sunkios astmos gydymo parinkimo svarba, šiuo metu specifinis astmos gydymas galimas tik esant sunkiai eozinofilinei (2 tipo) astmai. Lietuvoje galimas gydymas šiais biologiniais vaistais: monokloniniu IgE antikūnu omalizumabu (tik sunki alerginė astma) bei monokloniniu IL-5 antikūnu mepolizumabu (sunki eozinofilinė astma). Pasaulyje sunkiai eozinofilinei astmai gydyti taip pat skiriami:



3 pav. Suaugusiųjų sunkios alerginės astmos klasteriai, SARP tyrimo duomenys (parengta pagal Fitzpatrick AM ir kt., 2018) [11]

monokloninis IL-5 antikūnas reslizumabas, monokloninis antikūnas prieš IL-5 receptoriaus alfa grandinę benralizumabas ir monokloninis antikūnas prieš IL-4 receptoriaus alfa grandinę – dupilumabas. Taip pat dar vyksta tyrimai su kitais sunkios astmos patogenezės grandis veikiančiais vaistais, kaip antai antikūnu prieš TSLP (anti-TSLP) tezepelumabu, anti-IL-33 (tiriamo vaisto pavadinimu RG6149), anti-IL-17 – brodalumabu bei anti-IL-13 tralokinumabu, antikūnais prieš prostaglandiną D2 – fevipiprantu, antikūnais prieš IL-33 receptorius (tiriamo vaisto pavadinimu GSK3772847) ir antikūnais prieš IL-4 receptorius (tiriamo vaisto pavadinimu MEDI9314). Deja, kitiems ne 2 tipo sunkios astmos fenotipams (neutrofilinei ir paucigranulocitinei astmai) veiksmingų specifinio gydymo galimybių kol kas nėra.

SUNKI ASTMA SU NUOLATINE BRONCHŲ OBSTRUKCIJA

Vienas klinikinių neeozinofilinės, ne 2 tipo sunkios astmos fenotipų – sunkios astmos su nuolatine bronchų obstrukcija fenotipas, kuriam būdinga intensyvūs ir varginantys astmos simptomai, dažnai perteklinis trumpo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų vartojimas. Deja, šio kaip ir kitų dviejų neeozinofilinės astmos fenotipų (sunkios nutukusiųjų bei sunkios neutrofilinės astmos) mechanizmas iki šio dar nepakankamai iširtas. Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija dažniau nustatoma jauname amžiuje, atsvario neturintiems, nerūkantiems asmenims. Jos metu skrepliuose vyrauja paucigranulocitinis uždegimas. Specifinio gydymo šiam astmos fenotipui nėra. Labai svarbu mokytis sergantįjį tiek inhaliavimo technikos, tiek suteikti žinių apie perteklinio trumpo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų (TVBA) sukeltus šalutinius poveikius. Kaip žinia, kuo sunkesnės eigos astma pacientai serga, tuo dažniau jie linkę vartoti pirmosios pagalbos vaistus (trumpo veikimo įkvėpjamąjį β_2 -agonistą arba anti-

Pulmonologija ir alergologija

cholinerginį vaistą). Tačiau per didelis pasitikėjimas bronchus plečiamaisiais vaistais ligos eigą modifikuojamųjų vaistų sąskaita didina mirties nuo astmos riziką dėl nepakankamo uždegimo slopinimo. Beveik prieš du dešimtmečius atliktas tyrimas AIM (angl. *a cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists*) [13] parodė, kad mirties nuo astmos rizika žymiai padidėja tarp pacientų, vartojančių per daug TVBA [13]. Šiems pacientams rekomenduojama papildomai nuolatiniam astmos gydymui skirti ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus tiotropio bromido [7]. Tiesa, pastarojo vaisto veiksmingumas patvirtintas visiems sergantiesiems sunkia astma, kuriems nepavyko pasiekti pakankamos astmos simptomų kontrolės gydant didele IGK doze kartu su ilgo veikimo β 2-agonistu. Kasdien įkvepiant 5 μ g tiotropio, galima pagerinti ligos kontrolę ir suretinti astmos paūmėjimus, sumažinti TVBA poreikį, išvengti IGK dozės didinimo arba geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo. Bronchų termoplastika – tai kitas alternatyvus nefarmakologinis šio astmos fenotipo gydymo būdas, kuris gali sumažinti ligos simptomus, pagerinti kvėpavimo funkcijos parametrus, sumažinti astmos paūmėjimų dažnį kai kuriems sergantiesiems astma su stabilia bronchų obstrukcija. Bronchų termoplastika atliekama bronchoskopijos metu specialaus radiodažnumines bangas skleidžiančio prietaiso pagalba. Taip sumažinama astmos metu padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė. Ši procedūra pasaulyje populiarėja ir, atliekant patyrusiam specialistui, gana saugi [14]. Penkerių metų gydymo rezultatų apibendrinimas parodė, kad bronchų termoplastika per pusę sumažino sunkios astmos pacientų hospitalizacijų ir apsilankymų Skubiosios pagalbos skyriuose skaičių. Nors ši procedūra įvairiuose pasaulio Sunkios astmos centruose vis dažniau atliekama, tačiau dėl procedūros rizikos ir vidutinio ilgalaikio klinikinio veiksmingumo bronchų termoplastika atliekama tik itin kruopščiai atrinktiems pacientams specializuotuose astmos centruose. Lietuvoje šis sunkios astmos gydymo metodas dar netaikomas.

SUNKI NUTUKUSIŲ ASMENŲ ASTMA

Nutukimas yra astmos rizikos veiksnys. Žinoma, jog astma dažniau serga tiek antsvorio turintys suaugusieji, tiek vaikai (vaikų amžiuje dažniau astma pasireiškia nutukusiems berniukams nei mergaitėms). Nutukimas (kai kūno masės indeksas viršija 30 kg/m²) suaugusiesiems du kartus didina astmos riziką. Nutukę sergantieji astma dažnai apibūdinami kaip sergantys blogai kontroliuojama. Kai kuriems nutukusiems pacientams pasireiškia sunki, gydymui refrakteriška astma (dažnai skrepliuose randama mažai granulocitų ar dominuoja neutrofilai). Suaugę pacientai paprastai serga nealergine astma, o astmos kontrolei pasiekti neretai prireikia didesnių IGK dozių. Esant

nutukimui, organizme vyksta sisteminis uždegimas, sukeltas įvairias komplikacijas. Įrodyta, kad adipocitai gamina ir išskiria įvairius adipokinus (vieni pagrindinių jų yra leptinas ir adiponektinas), t. y. aktyvūs medžiagos, kurios skatina sisteminį uždegimą. Mokslininkai sutinka, kad leptinas ir adiponektinas prailgina eozinofilų išgyvenamumą, skatina eozinofilų adheziją, chemotaksį, migraciją iš riebalinio audinio į plaučius ir turi įtakos makrofagų aktyvumui plaučių audinyje [12]. Tuo pat metu didėja oksidacinis stresas, slopinama tam tikrų priešuždegiminių baltymų gamyba (pvz., mitogenų aktyvinama proteinkinazė fosfatazė-1, navikų nekrozės veiksnys- α ir kt.), aktyvinami Th1 limfocitai, kartu didėja atsparumas IGK. Pastebėta, kad turinti daug riebalų dieta skatina tiek sisteminį, tiek vietinį – vykstantį kvėpavimo takuose uždegimą. Kitos reikšmingos ligos: gastroezofaginio reflukso liga, obstrukcinė miego apnėja bei depresija dažnai nustatomos nutukusiems pacientams ir sunkina astmos simptomų kontrolę. Dėl pilvo riebalų paprastai mažėja plaučių tūris bei fizinis pajėgumas. Šiems pacientams svarbiausia sumažinti kūno svorį (dieta, sportas, skrandžio tūrį mažinamosios operacijos). Tyrimų rezultatai rodo, kad svoriui sumažėjus bent 10 proc., žymiai pagerėja astmos simptomų kontrolė, padidėja forsuota gyvybinė plaučių talpa, sumažėja BHR [15].

SUNKI NEUTROFILINĖ ASTMA

Sunki neutrofilinė astma paprastai pasireiškia vyresniame amžiuje, neretai ir rūkaliams. Šiam ne 2 tipo astmos fenotipui būdingas padidėjęs neutrofilų kiekis skrepliuose, nuolatinė bronchų obstrukcija, sumažėjęs FEV₁ bei atsparumas gliukokortikoidams. Neutrofilinės astmos patogenezė kol kas neaiški, tačiau viena žinoma tiksliai – neutrofilinė astma žymiai skiriasi nuo kitų astmos fenotipų.

Žinoma, kad, sergant neozinofiline astma, kraujo neutrofilai išskiria žymiai daugiau IL-8. Be to, skreplių IL-8 ir neutrofilų elastazės koncentracijos bei IL-8 ir IL-1 β genų ekspresija yra labiau išreikšta sergantiesiems neutrofiline astma. Tyrimai parodė, kad sergantiesiems neutrofiline astma taip pat nustatomas intensyvesnis sisteminis uždegiminis atsakas (padidėjusi serumo C reaktyviojo baltymo, IL-6 ir neutrofilų elastazės koncentracija). Neseniai atlikto tyrimo [16] rezultatai parodė, jog sergantiesiems neutrofiline astma būdinga mažiau įvairi mikrobiota. Šio tyrimo metu iširta 167 sergančiųjų astma skreplių mikrobiota panaudojant 16SrRNA genų raišką. Taip pat šio tyrimo rezultatai parodė, jog neutrofiline astma sergančiųjų skrepliuose rasta daugiau patogeninių bakterijų rūšių bei rečiau aptikta *Streptococcus*, *Gemella* ir *Porphoryomonas* bakterijų šeimų rūšių. Atlikus šio tyrimo rezultatų daugiamatę regresijos analizę, nustatyta, kad skreplių neutrofilija yra stipriai susijusi su skreplių mikrobiotos pokyčiais.

Mikrobiotos, randamos astma sergančiųjų skrepliuose, reikšmė nepakankamai iširta. Spėjama, kad skirtinga mikrobiota gali turėti įtakos antibakterinio bei gydymo gliukokortikoidais baigtims, taip pat gali sąlygoti bakterinės kilmės astmos paūmėjimus [16]. Šiems pacientams labai svarbu rekomenduoti mesti rūkyti. Įvairiuose straipsniuose diskutuojama ir apie didelių dozių IGK naudą gydant šį astmos fenotipą. Manoma, kad gydymas didelėmis IGK dozėmis didina pneumonijos riziką. Remiantis gairėmis, pacientams, kuriems išliko nekontroliuojami simptomai ir nuolatinė bronchų obstrukcija, nepaisant skiriamo gydymo, galima papildomai skirti ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių, leukotrienų receptorių antagonistą arba teofiliną. Nors mikrobiota yra reikšminga sergantiesiems neutrofiline astma ir keletas klinikinių tyrimų [17, 18] įrodė tam tikrą ilgalaikio makrolidų vartojimo veiksmingumą (tiek antimikrobinį, tiek priešuždegiminį) gydant sergančiuosius sunkia neutrofiline astma, tačiau klinikinėje praktikoje ilgalaikiam gydymui jie nerekomenduojami (stinga įrodymų apie veiksmingumą, išlieka opi vaistų rezistentiškumo ir kainos problema) [9].

APIBENDRINIMAS

Sunki astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais, gydomuoju poveikiu ir baigtimis. Nors paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo taikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį, ne visada tai lengva padaryti klinikinėje praktikoje. Sunki astma sergantieji, kaip taisyklė, gydomi didelėmis IGK dozėmis, o neretai vartoja ir geriamuosius gliukokortikoidus. Visa tai sunkina eozinofilinės sunkios astmos ir ne 2 tipo (neozinofilinės) sunkios astmos diferencinę diagnostiką. Įtariant sunkią astmą, būtina įvertinti gretutines ligas ir jas koreguoti. Ne 2 tipo (geriamųjų gliukokortikoidų fone) sunki astma vis tik pasitaiko retai, jos specifinio veiksmingo gydymo kol kas nėra. Būtinai tęstiniai tyrimai, siekiant nuodugniau iširti astmos mechanizmus (tiriant kitų interleukinų, pvz., IL-9, inflamomų, genų raiškos vaidmenį ir BHR reikšmę).

LITERATŪRA

1. **Brusselle GG, Maes T, Bracke KR.** Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013; 19(8):977-9.
2. **Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18(5):716-25.
3. **Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG.** Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1):54-61.
4. **McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al.** Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(6):612-9.
5. **Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GA, Bel A, Brusselle GG, et al.** After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391(10118):350-400.
6. **State of Health in the EU.** Country health profiles 2017. Available at: <https://ec.europa.eu/health/state/summary>
7. **Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2017. Prieiga per internetą: http://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=592
8. **Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH.** The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(4):896-902.
9. **Global initiative for asthma.** Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma. Revised 2018. Available at: <http://www.ginasthma.com>
10. **Carr TF, Zeki AA, Kraft M.** Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(1):22-37.
11. **Fitzpatrick AM, Moore WC.** Severe asthma phenotypes – how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(4):901-8.
12. **Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW.** Is There a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(3):189-95.
13. **Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, et al.** A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1):604-10.
14. **Bonta P, Chanez P, Annema JT, Shah PL, Niven R.** Bronchial thermoplasty in severe asthma: Best practice recommendations from an expert panel. *Respiration.* 2018; 95(5):289-300.
15. **Porsbjerg C, Menzies-Gow A.** Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22(4):651-61.
16. **Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang AI, Upham JW, et al.** Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1):94-103.e15.
17. **Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al.** Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68(4):322-9.
18. **Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG.** Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(2):148-55.