

УДК: 616.248 – 085 – 036.8.001.5

Н. В. Крамарська

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та підходів до лікування тяжкої бронхіальної астми

Ключові слова: бронхіальна астма, етіологія, патогенез, лікування, статини.

Бронхіальна астма (БА) – одна з найбільш важливих медико-соціальних проблем. Захворювання вражає всі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя, а у частині випадків – до смерті хворих. Від астми страждає близько 300 млн людей у світі, а за рік помирає близько 250 тисяч осіб [74]. Достовірних даних щодо поширеності БА в нашій країні, на жаль, у нас немає. За офіційними даними цей показник становить 1,5–2 %, в той час як за даними невеликих локальних епідеміологічних досліджень – 5–6 %. За нашими прогнозами, поширеність БА в Україні може бути ще вищою – близько 7–8 % [16].

Бронхіальна астма – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, спричинене значною кількістю клітин та медіаторів запалення. Запалення дихальних шляхів призводить до гіперреактивності, звуження їх, виникнення симптомів та загострень. При тривалому та тяжкому перебігу хвороби розвиваються характерні структурні зміни – ремоделювання дихальних шляхів [74].

Функціональними особливостями тяжкої БА є зменшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) < 60 % від належного і добова варіабельність показників бронхіальної прохідності > 30 %. У пацієнтів з тяжким перебігом БА часто спостерігається мало- або незворотня бронхіальна обструкція, що пов'язано з тривалим запаленням і розвитком ремоделювання дихальних шляхів [13, 20, 21, 24].

На сьогоднішній день в лікуванні хворих на БА досягнуто значних успіхів завдяки більш повному та всеосяжному розумінню запальної природи захворювання та широкому впровадженню в клінічну практику протизапальної базисної терапії.

На сьогодні доведено – і це знайшло своє відображення в GINA, вітчизняних рекомендаціях щодо ведення БА, – що:

- високий ступінь контролю над захворюванням – мета, якої можна досягти у більшості хворих;
- ведення хворих на БА повинно бути амбулаторним;
- госпіталізації мають бути рідкісними (при тяжких загостреннях) і тривалістю не перевищувати 2–5 днів;
- інвалідність через БА повинна стати винятком.

Інгаляційні глюкокортикостероїди – найбільш ефективні препарати, які дозволяють досягти хорошого рівня контролю БА [4].

У більшості пацієнтів з астмою успішно є монотерапія інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) або комбінована терапія ІКС та β_2 -агоністів тривалої дії, що призводить до досягнення та підтримки контролю захворювання, зникнення симптомів, зменшення загострень, потреби в симптоматичній терапії (β_2 -агоністів короткої дії), нормалізації вентиляційної функції легень та покращенню якості життя [33].

Комбінація пролонгованих β_2 -агоністів та ІКС у хворих з тяжкою БА є «золотим стандартом» у терапії захворювання [14, 30].

Проте не всі хворі на БА, особливо з тяжким її перебігом, відповідають на таку комбіновану терапію. Для цього існує низка причин, однією з яких є фенотип БА.

Згідно з офіційними даними у 4–18 % хворих на БА, незважаючи на адекватно призначену відповідно до ступеня тяжкості терапію (зокрема високими дозами ІКС), неможливо досягти контролю захворювання. Такі пацієнти становлять групу високого ризику розвитку небажаних явищ (загострень, госпіталізацій, ускладнень тощо), небажаних проявів терапії, а також смерті від астми. Хворі на тяжку БА споживають більше 50 % всіх економічних ресурсів, що витрачаються при веденні БА в цілому. Витрати на лікування пацієнта з тяжкою неконтрольованою астмою у три рази перевищують витрати на ведення хворого з добре контрольованою астмою [10, 18].

Сьогодні БА розглядається як гетерогенне (неоднорідне) захворювання, викликане комплексною взаємодією генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища. На теперішній час встановлена роль понад 100 генів у розвитку БА, тому її патогенез не може бути пояснений тільки одним механізмом [17]. Ця неоднорідність визначається як «фенотип бронхіальної астми» [22, 56, 63]. Тобто, фенотип БА — це сукупність ознак захворювання, сформованих на основі генетичних особливостей людини під впливом факторів зовнішнього середовища [48, 21, 23].

Доведений зв'язок між тяжкістю БА, її фенотипом і контролем захворювання. На фенотип БА впливають як генетичні фактори, так і навколишнє середовище. Від фенотипу БА і застосованої терапії залежить можливість досягнення контролю захворювання у певний час та його віддалений прогноз (ризик загострень та обтяження перебігу БА), що особливо необхідно враховувати при тяжкій БА [11].

З клінічної точки зору на особливу увагу заслуговують три категорії пацієнтів з тяжкою астмою:

- ті, що страждають від частих тяжких загострень з відносно стабільними епізодами між загостреннями;
- ті, у кого астма з фіксованою обструкцією дихальних шляхів;
- ті, хто залежить від системних кортикостероїдів (СКС) для щоденного контролю астми (стероїд-залежна БА) [25].

G. P. Anderson запропонував ендотипну модель патогенезу захворювання, яка найбільш ефективно може використовуватися при діагностиці та лікуванні хворих на тяжку, резистентну до терапії БА. Така астма має декілька специфічних фенотипів, які відрізняються перебігом захворювання, відповіддю на лікування і можливістю досягнення контролю внаслідок особливих морфофункціональних і клітинномолекулярних відхилень та їх нестандартної взаємодії [22, 42, 70]. Виділяють запальні (які визначаються за аналізом індукованої мокроти) [27, 55, 56, 72] та клінічні фенотипи БА [48, 59, 62, 69].

Вивчення особливостей місцевого імунітету розширило знання про тяжку БА. За даними літератури [44, 46, 68, 72] використання неінвазивних маркерів запалення дихальних шляхів припускає наявність чотирьох різних фенотипів астми: нейтрофільний, еозинофільний, змішаний та низькогранулоцитарний типи запалення [5, 45, 46, 68]. Останні дослідження показують, що ці підгрупи можуть відрізнятися за своєю етіологією, імунопатологією та відповіддю на лікування [25, 26].

I. Нейтрофільний тип — нейтрофілів у мокротинні більше 54 %. Супроводжується підвищенням рівня еластази, паренхіматозною деструкцією легень, формуванням клінічно ХОЗЛ-подібного фенотипу БА [41, 54].

II. Еозинофільний тип — є класичним, при якому в мокротинні визначається більше 2,5 % еозинофілів. Характеризується більш високим вмістом клітин запалення. Ці клітини звільняють більшу кількість потужних медіаторів запалення, які призводять до ремоделювання дихальних шляхів [10, 17, 39, 43, 70].

III. Низькогранулоцитарний тип — низький вміст еозинофілів і нейтрофілів ($\leq 2,5$ % еозинофілів і ≤ 54 % нейтрофілів) у мокротинні [70, 78, 79].

IV. Змішаний (нейтрофільно-еозинофільний) тип — при якому у мокротинні відмічається вміст еозинофілів — 2,5 % і нейтрофілів — 54 % [70].

Всупереч традиційним уявленням про еозинофільний характер запалення при БА [51] та нейтрофільний — при ХОЗЛ [19], отримано докази гетерогенного характеру запального процесу при обох захворюваннях. За даними дослідження R. Nadif і співавторів, у понад 20 % пацієнтів з БА виявляється нейтрофільний або нейтрофільно-еозинофільний характер запалення за результатами аналізу крові [32, 63].

У роботі J. Simson та співавторів встановлено, що у 40 % випадків БА має місце нейтрофільний і у 10 % — змішаний характер запалення за результатами індукованого мокротиння [17, 72].

L. Claudia і співавтори показали у ряді досліджень, що в мокротинні хворих на тяжку БА переважають нейтрофіли та IL-8 [34].

У хворих на тяжку БА, яка погано піддається лікуванню, переважає нейтрофільний тип запалення, на відміну від хворих, у яких захворювання контролюване.

На думку S. Wenzel, патологічний процес при тяжкій астмі складний і включає:

- запалення дихальних шляхів;
- гіперреактивність бронхів, яка може бути пов'язана або не пов'язана із запаленням і/або гіперреактивністю гладеньких м'язів бронхів;
- фіксовану бронхообструкцію як наслідок ремоделювання дихальних шляхів.

Так, основою запалення при тяжкій БА є підвищена активність еозинофілів, тучних клітин, макрофагів, Th₂-лімфоцитів, епітеліальних клітин з подальшим виділенням і активацією цитокінів і різних медіаторів запалення, що сприяють хронізації хвороби [74, 77, 78].

На думку H. Nagai, епітеліальні клітини, базальна мембрана, гладеньком'язові елементи, фіброласти і макрофаги є основними учасниками процесу ремоделювання, розвиток якого супроводжується гіпертрофією/гіперплазією гладеньком'язових елементів, ростом і формуванням нових судин, десквамацією епітелію дихальних шляхів, гіперплазією бокалоподібних клітин, накопиченням колагену в зонах, розташованих нижче базальної мембрани. При тяжкому перебігу захворювання вражаються мілкі бронхи, виникають структурні зміни в паренхімі, які призводять до гіперінфляції легень [10, 64].

За даними деяких літературних джерел зазвичай спостерігається потовщення всіх компонентів стінки дихальних шляхів, причому воно досягає від 50 до 300 % при фатальній БА та 10–100 % — у випадках нефатальної БА [15, 37, 40].

Запалення та ремоделювання є патогенетично взаємопов'язаними процесами [11, 28].

M. L. Sans і співавтори показали особливо велику роль еозинофілів при тяжкій БА. Їхній високий рівень зворотно корелює з показниками функції зовнішнього

дихання і прямо – з вираженістю клінічних симптомів. Підвищення рівня еозинофілів у лаважній рідині прямо пов'язане з погіршенням перебігу БА. У пацієнтів з тяжкою астмою переважають еозинофіли низької щільності, які є більш активними й виділяють велику кількість речовин, що викликають деструкцію, десквамацію епітелію і підвищують гіперреактивність дихальних шляхів.

У роботах S. Wenzel зроблено висновок про кореляційний зв'язок між зниженим рівнем апоптозу еозинофілів і збільшеним астма-рахунком, а також величиною ОФВ₁ [79].

Водночас, при тяжкій астмі, за даними S. Wenzel, вміст нейтрофілів у 2 рази більший в бронхоальвеолярній лаважній рідині, ендо- і трансbronхіальних біоптатах слизової оболонки, ніж у хворих з нетяжким перебігом захворювання. Переміщення нейтрофілів у слизову оболонку бронхів відбувається під впливом хемотаксичної активності лейкотриєнів В4 (ЛТВ4) і виділеного тучними клітинами ІЛ-8 [80].

A. Jatakanon і співавтори вважають, що збільшення кількості нейтрофілів при тяжкій астмі пов'язане з тривалим прийомом СКС, які можуть стимулювати нейтрофільне запалення [52].

В цілому, при тяжкій БА спостерігається два варіанти змін у бронхіальному дереві [79]:

- переважно нейтрофільне запалення;
- еозинофільне запалення з вираженими активністю медіаторів і субепітеліальним фіброзом бронхіальної стінки.

S. Wenzel і співавтори зробили ряд висновків про зміни у бронхіальному дереві при тяжкій астмі:

- ремоделювання відбувається в усіх шарах бронхіальної стінки;
- процес захоплює дистальні рівні бронхів;
- різко зростає кількість клітин кубічного епітелію;
- змінюється реологія бронхіального секрету, збільшується його в'язкість;
- густий слиз сприяє різкому обмеженню просвіту дихальних шляхів;
- тканинний фактор росту (TGF- β_1) порушує процеси репарації;
- збільшується маса гладеньких м'язів на всіх рівнях і калібрах дихальних шляхів;
- знижується еластична розтяжність тканини легенів;
- збільшується рівень протеолітичних ензимів.

Такі зміни обтяжують перебіг БА, погіршують прогноз, утруднюють вірогідність досягнення адекватного контролю захворювання. Виразеність таких змін зумовлює ступінь тяжкості захворювання, що, в свою чергу, визначає вибір фармакотерапії та прогнозує відповідь пацієнта на лікування [12, 18, 20, 73, 74].

Недостатня ефективність існуючих схем лікування тяжкої БА, подібність її перебігу з іншими бронхообструктивними захворюваннями – ХОЗЛ (розвиток ремоделювання бронхів, стійких симптомів тощо) спонукають до пошуку нових шляхів рішення цієї проблеми.

Останнім часом з'являється все більше інформації щодо можливості застосування статинів при бронхообструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ та БА).

Лікарям добре відомий їх гіполіпідемічний ефект, але доведено й інші плейотропні властивості: протизапальні, імуномодельючі, антиоксидантні, покращення функції епітелію тощо [1–3, 29, 47].

Статини є інгібіторами ферменту гідроксиметил-глутарил-коензим-А-редуктази (Гмг-Кoa). Цей фермент регулює швидкість утворення мевалонової кислоти з ацетилкоензиму А (перший етап ендогенного синтезу холестерину) [29]. Статини пригнічують індукційну експресію молекул головного комплексу гістосумістності І класу на клітинах різноманітних типів, включаючи макрофаги, а також експресію рецепторів Th₁-цитокінів на Т-лімфоцитах, перешкоджаючи тим самим активації лімфоцитів та їх міграції у вогнище запалення. Статини, маючи антиоксидантні властивості, блокують роботу індукційної синтази оксиду азоту та експресію макрофагами деяких прозапальних цитокінів – ФНО- α та ІФН- γ [47, 50]. Тобто, статини потенційно можна вважати протизапальними лікарськими засобами, що стало підставою для проведення цілого ряду досліджень, присвячених вивченню їх впливу на процеси ремоделювання. Зважаючи на той факт, що патологічні включення позаклітинного матриксу є основною ланкою тканинного ремоделювання при інфаркті міокарда, I. Martin та співавтори показали, що аторвастатин дозозалежно послаблює продукцію колагену. Подібний антифібротичний ефект може пояснювати антиремоделюючу дію статинів [38, 59, 76].

Дані деяких літературних джерел свідчать про зниження активності всіх запальних маркерів під впливом статинів, причому виразеність цього ефекту виявилася незалежною від впливу статинів на ліпіди. Є припущення, що протизапальна дія даних препаратів передує за часом їх гіполіпідемічному ефекту і, ймовірно, не пов'язана з ним. Протизапальний ефект забезпечується такими механізмами, як поліпшення ендотеліальної функції за рахунок підвищення рівня NO, утруднення тромбоутворення (внаслідок зменшення агрегації тромбоцитів і зниження рівня фібриногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену 1-го типу) [36, 50, 53, 58, 66].

Нещодавно було отримано дані, що ловастатин пригнічує продукцію ІЛ-8 в альвеолярному епітелії людини, що також потенційно може зумовити позитивний ефект статинів у лікуванні нейтрофільного запалення в дихальних шляхах [65].

Є дані, що статини підвищують апоптоз еозинофілів у людини [75], ловастатин значно зменшує нейтрофілію в моделях гострого ушкодження легень на мишах [53], і ця модифікація нейтрофільного апоптозу може зумовити позитивний ефект при запальних захворюваннях легень, наприклад у курців з ХОЗЛ та БА, коли підвищується вміст нейтрофілів і коли лікування глюкокортикостероїдами може бути недостатньо ефективним. До того ж, статини (зокрема ловастатин) посилюють кліренс апоптичних клітин макрофагами [50, 57].

Вплив статинів вивчали у хворих на БА у поєднанні з вісцеральним ожирінням (ВО). Результати дослідження, які були опубліковані в журналі «Новая медицина

тисячелеття» у 2007 році, свідчать також, що використання статинів зумовлює більш виражене зниження експресії адгезивних молекул, рецепторів до Ig і вмісту протизапальних цитокінів, що сприяє зменшенню активності запального процесу, а також забезпеченню більш високої клінічної ефективності з обмеженням вираженості порушень ФЗД за обструктивним типом. Тобто, результати цього дослідження доводять, що було б доцільним і необхідним використання статинів у хворих на БА із супутнім ВО [6, 71].

За останніми даними статини позитивно впливають на міграцію та функціональний стан макрофагів, а також на міграцію й проліферацію гладеньком'язових клітин у судинній стінці, поліпшуючи тим самим її біохімічні й гістохімічні характеристики. Зокрема, шляхом інактивації макрофагів статини зменшують продукцію в них металопротеаз і прозапальних цитокінів [29, 36, 43, 66].

Крім того, протизапальна дія статинів впливає на рівні реакції макрофагів в умовах інфікування *Chlamydia pneumoniae* [57].

Таким чином, протизапальна дія статинів проявляється як при асептичному, так і при інфекційному характері запалення. Встановлено позитивний вплив статинів на мікроциркуляцію в легенях, що забезпечувалося достовірним зменшенням об'єму еритроцитів у межах легеневого капілярного русла і зниженням в'язкості крові [170].

На думку дослідників, в основі захисної дії статинів лежить не гіполіпідемічний ефект, а вплив на регуляцію імунної системи, що підтверджується відсутністю протективної дії у гіполіпідемічних препаратів інших груп [67].

Також статини можуть порушувати пряму міграцію клітин запалення, зумовлену впливом хемокинів та молекул адгезії, із крові в дихальні шляхи. Оскільки еозинофіли та макрофаги відображають молекули адгезії LFA-1, вони можуть бути потенційними мішенями для модифікації запалення дихальних шляхів. Лікування іншими препаратами, дія яких також спрямована на зменшення експресії LFA-1, теж є ефективним щодо зменшення еозинофілії дихальних шляхів (підтверджено в експерименті на моделі алергічної астми на мишах) та зниження вмісту еозинофілів у мокротинні після проведення провокаційних проб у хворих на БА. Доведено, що статини можуть пригнічувати взаємодію LFA-1/ICAM-1 при ВІЛ-інфекції, тому можна припустити, що вони можуть мати подібний ефект при БА. Нещодавно було доведено, що ловастатин пригнічує продукцію IL-8 в альвеолярному епітелії людини, що також потенційно може зумовити позитивний їх ефект у лікуванні нейтрофільного запалення в дихальних шляхах [39, 43, 65].

Ефективність статинів у лікуванні органів дихання була доведена у дослідженні, проведеному на базі медичного центру університету Оклахома у 2006 році під керівництвом доктора Walid G. Yonis, яке продемонструвало, що препарати цієї групи можуть сповільнювати викликане курінням ураження легень. Результати дослідження, представлені на 72-му щорічному міжнародному

з'їзді Американського коледжу пульмонологів (American College of Chest Physicians – ACCP) CHEST 2006 (21–26 жовтня, Солт-Лейк-Сіті), свідчать, що у теперішніх і колишніх курців, які застосовували статини, сповільнювалося погіршення показників функції зовнішнього дихання порівняно з тими, хто їх не застосовував, причому незалежно від того – продовжували пацієнти курити чи ні.

Визначений протизапальний ефект певних статинів навів нас на думку, що деякі статини (аторвастатин) можуть проявляти допоміжний протизапальний ефект і у хворих на тяжку БА із недостатньо контрольованою стандартною протизапальною терапією.

Використання даного препарату у лікуванні тяжкої БА є патогенетично виправданим і може стати ефективним доповненням до рекомендованої базисної терапії. Вивчення такого поєданого впливу на різні патогенетичні ланки астми є особливо актуальним при тяжкій формі БА і виникненні складностей при її лікуванні.

Література

1. Аронов, Д. М. Плеотропные эффекты статинов [Текст] / Д. М. Аронов – К., 2000. – 411 с.
2. Аронов, Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов [Текст] / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–94.
3. Грацианский, Н. А. Статины как противовоспалительные средства [Текст] / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 14–26.
4. Перцева, Т. А. Выбор терапии для достижения и поддержания контроля над астмой врачом общей практики [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, А. В. Черкасова // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 5–12.
5. Перцева, Т. А. Бронхиальная астма: лечение и контроль над заболеванием [Текст] / Т. А. Перцева // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 366. – С. 1–5.
6. Приступа, Л. Н. Клинико-иммунологическое обоснование целесообразности применения препарата Аторкор у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением [Текст] / Л. Н. Приступа // Новая медицина тысячелетия. – 2007. – № 2–3 – С. 36–40.
7. Победьонна, Г. П. Системні порушення цитокінового, оксидантного та стреслімітуючого гомеостазу при загостренні бронхіальної астми важкого перебігу [Текст] / Г. П. Победьонна // Астма та алергія. – 2005. – № 2. – С. 22–24.
8. Победьонна, Г. П. Особенности диагностики и лечения бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме [Текст] / Г. П. Победьонна // «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология». – 2011. – № 2. – С. 28–34.
9. Яшина, Л. А. Особенности бронхиальной астмы с тяжелым течением [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 6–8.
10. Яшина, Л. А. III Национальный астма-конгресс – время оценить достижения, обсудить проблемы, обменяться опытом и наметить пути дальнейшего развития [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2009. – № 23. – С. 9–11.
11. Шапорова, Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Н. Л. Шапорова, М. А. Петрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–112.
12. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы [Текст] / Под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2005. – 51 с.
13. Цой, А. Н. Бронхиальная астма. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препаратов [Текст] / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium-medicum. – 2004. – № 10. – С. 1–5.

14. *Фисенко, В.* Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия [Текст] / В. Фисенко, Н. Чичкова // Астма та алергія. – 2007. – № 3–4. – С. 8–11.
15. *Фещенко, Ю. И.* Бронхиальная астма: решаем проблему сообща [Текст] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 6.
16. *Фещенко, Ю. И.* III Национальный астма-конгресс – время оценить достижения, обсудить проблемы, обменяться опытом и наметить пути дальнейшего развития [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2009. – № 23. – С. 9–11.
17. *Фещенко, Ю. И.* Трудно переоценить важность пульмонологических проблем для современного общества [Текст] / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 3.
18. *Фещенко, Ю. И.* Место хронического воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, способы его коррекции [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1 – С. 20–21.
19. *Україна.* Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 (2007). Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”. – К.: 2007. – С. 146.
20. *Alves, R. de S.* Clinical phenotypes of severe asthma [Text] / R. de S. Alves [et al.] // J Bras Pneumol. – 2008. – Vol. 34 – P. 646–653.
21. *Anderson, G. P.* Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease [Text] / G. P. Anderson // Lancet. – 2008. – V. 372 – P. 1107–1119.
22. *Anderson, G. P.* Severe asthma phenotypes [Электронный ресурс]. / G. P. Anderson – Режим доступа: <http://www.lung.ca/crc/pdf/2011/Martin.ppt>
23. *Barnes, P. J.* Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma [Text] / P. J. Barnes [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 122–128.
24. *Bel, E. A.* A rational approach to the management of severe refractory asthma [Text] / E. A. Bel, A. ten Brinke // Treat. Respir. Med. – 2005. – Vol. 4. – P. 365–379.
25. *Bel, E. A.* Diagnosis and definition of severe refractory asthma: a consensus statement of international initiatives Innovative medicine (IMI) [Text] / E. A. Bel [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 910–917.
26. *Brasier, A. R.* Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines [Text] / A. R. Brasier [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2010. – V. 3 (4). – P. 147–157.
27. *Broide, D. H.* Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling [Text] / D. H. Broide // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 560–570.
28. *Callahan, A. S.* Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms [Text] / A. S. Callahan // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. – Vol. 1 (5). – P. 33–37.
29. *Campbell, J. D.* Response to combination therapy regimens in severe difficult-to-treat asthma. [Text] / J. D. Campbell [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 32. – P. 1237–1242.
30. *Chanez, P.* Severe asthma in adults: what are the important questions? [Text] / P. Chanez [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – V. 119. – P. 1337–1348.
31. *Chen, H.* Assessing Productivity Loss and Activity Impairment in Severe or Difficult-to-Treat Asthma [Text] / H. Chen [et al.] for the TENOR Study Group. // Value in Health. – 2008. – V. 11. – P. 231–239.
32. *Chung, K. F.* Severe asthma: the way forward [Text] / K. F. Chung, E. H. Bell, S. E. Wenzel // Published in: Difficult-to-Treat Severe Asthma Edited by K. F. Chung [et al.] eds. European Respiratory Society Monograph, Chapter 22. – 2011. – Vol. 51. – P. 297–308.
33. *Claudia, L.* Increased Neutrophil Numbers and IL-8 Levels in Airway Secretions in Acute Severe Asthma [Text] / L. Claudia, E. Thomas, A. Michel // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, № 4. – P. 501–502.
34. *Clearfield, M. B.* C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease [Text] / M. B. Clearfield // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2005. – Vol. 9, № 105 – P. 409–416.
35. *Crisby, M.* Modulation of the inflammatory process by statins [Text] / M. Crisby // Timely Top Med. Cardiovasc Dis. – 2005 – Vol. 9 – P. E3.
36. *de Magalhaes Simoes, S.* Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma [Text] / S. de Magalhaes Simoes [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 602–611.
37. *Descalzi, D.* Importance of fibroblasts-myofibroblasts in asthma-induced airway remodeling [Text] / D. Descalzi [et al.] // Canonica Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov. – 2007. – № 1 (3). – P. 237–241.
38. *Duncan, C. A.* Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity [Text] / C. A. Duncan [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 484 – 490.
39. *Elias, J. A.* Airway remodeling in asthma [Text] / J. A. Elias // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 168–171.
40. *Fahy, J. V.* Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation [Text] / J. V. Fahy, K. W. Kim // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 49. – P. 347–349.
41. *Fai, D.* Identification of clinical phenotypes of asthma steps in the right direction [Text] / D. Fai. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine – 2010 – V. 181. – P. 296–297.
42. *Fixman, E. D.* Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma [Text] / E. D. Fixman, A. Stewart, J. G. Martin // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 379–389.
43. *Gibson, P. G.* Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. [Text] / P. G. Gibson // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39. – P. 478–490.
44. *Girard, F.* An Effective Strategy for Diagnosing Occupational Asthma: Use of Induced Sputum [Text] / F. Girard [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V. 168, № 5. – P. 417–421.
45. *Green, R.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids [Text] / R. Green [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 38. – P. 875–879.
46. *Halcox, J. P.* Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy [Text] / J. P. Halcox, J. E. Deanfield // Circulation. – 2004. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 42–48.
47. *Haldar, P.* Clinical phenotypes of asthma. [Text] / P. Haldar [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2008. – Vol. 178. – P. 218–224.
48. *Hothersall, E.* Effects of atorvastatin added to inhaled corticosteroids on lung function and sputum cell counts in atopic asthma. [Text] / E. Hothersall [et al.] // Thorax. – 2008. – № 63. – P. 1070–1075.
49. *Hothersall, E.* Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. [Text] / E. Hothersall [et al.] // Thorax. – 2006. – № 61. – P. 729–734.
50. *Humbles, A. A.* A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling [Text] / A. A. Humbles [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 305. – P. 1776–1779.
51. *Jatakanon, A.* Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma [Text] / A. Jatakanon [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1532–1539.
52. *Jiang, J. L.* The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells. [Text] / J. L. Jiang [et al.] // Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 1, № 85. – P. 66–77.
53. *Kamath, A. V.* Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma. [Text] / A. V. Kamath [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 60. – P. 529–530.
54. *Kim, C. K.* Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma [Text] / C. K. Kim, J. B. Hagan // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 112–122.
55. *Kim, H. Y.* The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity [Text] / H. Y. Kim [et al.] // Nature Immunology. – 2010. – Vol. 11. – P. 577–584.
56. *Kothe, H.* Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in hibi-torsmodify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with Chlamydia pneumoniae [Text] / H. Kothe [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 15. – P. 1760–1763.

57. *Maneechotesuwan, K.* Statins enhance the anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in asthmatic patients through increased induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase [Text] / K. Maneechotesuwan [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – V. 126, Issue 4. – P. 754–762.
58. *Martin, J.* In vitro inhibitory effects of atorvastatin on cardiac fibroblasts: implications for ventricular remodeling [Text] / J. Martin [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2005. – V. 32, Issue 9. – P. 697–701.
59. *Martin, J.* Inflammatory and remodeling phenotypes in asthma [Электронний ресурс]. / J. Martin – Режим доступа: <http://www.lung.ca/crc/pdf/2011/Martin.ppt>
60. *Miller, M. K.* Severity assessment in asthma: An evolving concept [Text] / M. K. Miller [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 990–995.
61. *Moore, W. C.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program [Text] / W. C. Moore [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181 – P. 315–323.
62. *Nadif, R.* Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns [Text] / R. Nadif [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, № 5. – P.374–380.
63. *Nagai, H.* Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Nagai, K. Aoshiba // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2004 – Vol. 27 (1). – P. 35–43.
64. *Nig, D. S.* The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease [Text] / D. S. Nig // *Cur. Drug. Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 165–175.
65. *Paraskevas, K. I.* Emerging indications for statins: a pluripotent family of agents with several potential applications [Text] / K. I. Paraskevas [et al.] // *Cur. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, № 35. – P. 3622–3636.
66. *Peng, X.* Immunomodulatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors, potential therapy for relapsing remitting multiple sclerosis [Text] / X. Peng [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 178, № 1–2. – P. 130–139.
67. *Pin, I.* Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma [Text] / I. Pin [et al.] // *Thorax*. – 1992. – Vol. 47. – P. 25–29.
68. *Green, R. H.* Reclassification of Asthma The use Subphenotypes [Text] / R. H. Green [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 43–50.
69. *Samri, A. L.* How stable are inflammatory phenotypes? [Text] / A. L. Samri [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010.
70. *Shore, S. A.* Obesity and asthma: Possible mechanisms [Text] / S. A. Shore // *J Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, Issue 5. – P. 1087 – 1093.
71. *Simpson, J. L.* Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum [Text] / J. L. Simpson // *Respirology*. – 2006 – Vol. 11. – P. 54–61.
72. *Taylor, D. R.* Assessing airway inflammation [Text] / D. R. Taylor, D. C. Cowan // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 1031–1032.
73. *The Global Initiative for Asthma (GINA) 2011.* [Электронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0/>.
74. *Van der Harst, P.* Statins in the treatment of chronic heart failure: biological and clinical consideration [Text] / P. Van der Harst [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – № 3. – P. 333.
75. *Walsh, G. M.* Defective apoptotic cell clearance in asthma and COPD—a new drug target for statins? [Text] / G. M. Walsh. // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 6–11.
76. *Wenzel, S.* Mechanisms of severe asthma [Text] / S. Wenzel // *Clinical Experimental Allergy*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1622–1628.
77. *Wenzel, S. E.* Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. [Text] / S. E. Wenzel // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 804–813.
78. *Wenzel, S. E.* Characteristics, definition and phenotypes of severe asthma. [Text] / S. E. Wenzel // Published in: *Difficult-to-Treat Severe Asthma* Edited by K. F. Chung, E. H. Bell, S. E. Wenzel eds. European Respiratory Society Monograph, Chapter 4. – 2011. – Vol. 51 – P. 50–58.
79. *Wenzel, S. E.* IL-4R? Mutations are associated with asthma exacerbations, airway obstruction, tissue mast cells/IgE expression and racial background [Text] / S. E. Wenzel [et al.] // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 570–576.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н. В. Крамарская

Резюме. В обзорной статье рассматриваются особенности этиологии, патогенеза и клинического течения тяжелой бронхиальной астмы. Обсуждаются подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы с разными вариантами воспаления. Оценивается возможное эффективное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие статинов на течение тяжелой БА с разными типами воспаления в комплексной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, этиология, патогенез, лечение, статины.

PARTICULARITIES OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE AND APPROACHES TO TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

N. V. Kramarska

Summary. In a review article discusses: the particularities of the etiology, pathogenesis and clinical course of severe bronchial asthma (BA); approaches to the treatment of severe BA with different types of inflammation. Assess the likely effective anti-inflammatory and immunomodulation actions of statins in the complex therapy of a severe BA with different types of inflammation.

Key words: asthma, etiology, pathogenesis, treatment, statins.