

# Алергии Хиперсензитивност Астма

ISSN 13121804

СПИСАНИЕ  
НА БЪЛГАРСКОТО  
ДРУЖЕСТВО  
ПО АЛЕРГОЛОГИЯ

ТОМ 10 • N 1 • 2013

Главен редактор  
**Васил Димитров**

Зам.-главен редактор  
Тодор Попов

Научен секретар  
Мария Стаевска

#### Членове:

Мария Бойкикева  
Огнян Георгиев  
Явор Иванов – Плевен  
Красимира Кисьова – Варна  
Малина Клинканова – Пловдив  
Богдан Петрунов  
Румяна Рачева  
Слави Славов  
James Baraniuk – Washington  
Dejan Dokic – Skopje

#### ОБЗОРИ

---

4 **Пламен Яковлиев**  
АЛЕРГИЧНИЯТ РИНИТ – НОВИ  
ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА И ТЕНДЕНЦИИ

15 **Силвия М. Новакова**  
АЛЕРГИЧЕН РИНИТ – КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ  
ЧАСТ I

22 **Б. Крушева, М. Стаевска, В. Димитров**  
БЕЗОПАСНОСТ И ЕФИКАСНОСТ  
НА НОВ Н1-АНТИХИСТАМИН  
ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА АЛЕРГИЧНИ  
РИНОКОНЮНКТИВИТИ И УРТИКАРИЯ

31 **Стефка Евстимова**  
ЕВОЛЮЦИЯТА ВЪВ ФЕНОТИПОВЕТЕ ПРИ  
БРОНХИАЛНА АСТМА

37 **Силвия М. Новакова**  
АЛЕРГИЧЕН РИНИТ – КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ  
ЧАСТ II

#### ОРИГИНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

---

44 **д-р Пламен Христов Яковлиев**  
ЛЕКАРСТВЕН ЛУПУС  
ОТ ДИАГНОЗАТА ДО ЛЕЧЕНИЕТО  
(Лупус-подобен синдром, предизвикан  
от лекарства, DILE=DIL)

49 **д-р Пламен Христов Яковлиев**  
ЕРНУТЕМА NODOSUM ВСЕ ОЩЕ ЗАГАДКА

#### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

---

53 **Светлан Дерменджиев, Богомил Пенчев,  
Петя Делева, Васил Димитров**  
УРТИКАРИЯ И АНГИОЕДЕМ ПРИ ПРОФЕСИОНАЛНО  
ЕКСПОНИРАНИ НА ЛАТЕКС ЛИЦА –  
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Стефка Евтимова,  
гр. Пловдив

# ЕВОЛЮЦИЯТА ВЪВ ФЕНОТИПОВЕТЕ ПРИ БРОНХИАЛНА АСТМА

## РЕЗЮМЕ:

През последните години все повече бронхиалната астма (БА) се разглежда като хетерогенно заболяване, състоящо се от множество субтипове, а не като единна нозологична единица. Идеята за хетерогенността на БА възниква още в началото на миналия век, когато Rackeman идентифицира *intrinsic* и *extrinsic* астма.

За първи път понятието „**фенотип**” е дефинирано през 2001 година от Rice JP Saccone. **Фенотип** – припокриващи се клинични, физиологични и наследствени характеристики на базата на взаимодействието между генетичната предопределеност и факторите на околната среда.

С развитието на съвременната медицина се оформи и понятието „**молекулярни фенотипове**”, - включване към клиничния фенотип на асоциирани патобиологични процеси на молекулярно ниво.

През 2008 година Anderson предлага понятието „**ендотип**”. **Ендотип** – потвърждаване с молекулярно таргетиране, че идентифицираните механизми наистина са свързани, и допринасят към изявата на клиничните характеристики.

Съвременната класификация включва: фенотип аспиринов чувствителна БА; фенотип с ранно начало; БА с късно начало; БА при физическо усилие; БА при затлъстяване; Неутрофилна БА; БА при пушачи.

Все по-големият интерес към фенотипизирането и еволюцията му към ендотипове е свързан с необходимостта за по-прецизен и индивидуален подход при лечението на всеки отделен пациент.

## Използвани съкращения:

БА – Бронхиална астма

КС – Кортикостероид

ЛТА – Левкотриенов антагонист

## ABSTRACT:

In the last years, more and more asthma is regarded as a heterogeneous disease, comprised of many subtypes, and not a single disease entity. The idea for the heterogeneity of asthma was pioneered at the start of the last century, when Rackeman identified intrinsic and extrinsic asthma

For the first time the term “**phenotype**” was coined in 2001 by Rice JP Saccone. **Phenotype** – are overlapping clinical, physiological and hereditary characteristics based on the interaction between genetic predetermination and the factors of the environment

With the development of contemporary medicine, the term “molecular phenotypes” has evolved – adding to the clinical phenotype associated pathobiological processes at a molecular level.

In 2008 Anderson proposed the term “**endotype**”. Endotype – confirmed by molecular targeting, that the identified mechanisms are actually related and are contributing to the clinical expression of the disease characteristics.

The modern classification includes: aspirin sensitive asthma phenotype; early onset asthma phenotype; late onset asthma phenotype; exercise induced asthma phenotype; obesity related asthma phenotype; Neutrophilic asthma; asthma in smokers.

The increasing attention that phenotyping and its evolution towards endotyping is receiving is linked to the need for a more precise and individualized approach in the treatment of each patient.

През последните години все повече бронхиалната астма (БА) се разглежда като хетерогенно заболяване, състоящо се от множество субтипове, а не като единна нозологична единица. Идеята за хетерогенността на БА възниква още в началото на миналия век, когато Rackeman идентифицира *intrinsic* и *extrinsic* астма. *Extrinsic* астмата е по-честата форма на заболяването, започваща още в ранно детство при деца с фамилен обремененост с атопия, съпътстващи алергични заболявания; доказват се специфични IgE антитела чрез КАП или в серум и отключващи моменти от околната среда – аероалергени, иританти, храни. *Intrinsic* астмата се характеризира с по-малката си честота, късно начало, рядко съчетаване с други атопични заболявания; негативни тестове за доказване на антитела. Не се провокира от външни фактори (табл. 1).

За първи път понятието „**фенотип**” е де-

финирано през 2001 година от Rice JP Saccone. **Фенотип** – припокриващи се клинични, физиологични и наследствени характеристики на базата на взаимодействието между генетичната предопределеност и факторите на околната среда. Описването на астма- фенотиповете може да се базира както на клиничните характеристики (начало на започване на болестта, професионални вредности, астма при пушачи и др.), така и характеристиката на подлежащото възпаление (еозинофилно, неутрофилно, смесено); отговорът към терапия; прогностичните фактори и др. (Фиг. 1)

С развитието на съвременната медицина се оформи и понятието «**молекулярни фенотипове**» - включване към клиничния фенотип на асоциирани патобиологични процеси на молекулярно ниво.

През 2008 година Anderson предлага понятието „**ендотип**”. **Ендотип** – потвърждава-

Табл. 1

Medscape® www.medscape.com		Intrinsic (Nonallergic)	Extrinsic (Allergic)
Physical exam		Comparable	Comparable
Frequency of AD		15%-30%	70%-85 %
Family history		Yes	Yes
Age of onset		Late	Early (childhood)
Association with other atopic diseases (asthma or allergic rhinitis)		Rare	Common
Serum IgE level		Normal	High
Skin prick test to foods and aeroallergens		Negative	Positive
Specific IgE antibodies to food or aeroallergens		No	Yes
Triggers			
Food		No	Yes
Aeroallergens		No	Yes
Irritants		Yes	Yes
Cytokine profile			
IL-4		Low	High
IL-5		No difference	No difference
IL-13		Low	High
Interferon-g		No difference	No difference

Source: Dermatol Nurs © 2006 Jannetti Publications, Inc.

Фиг. 1

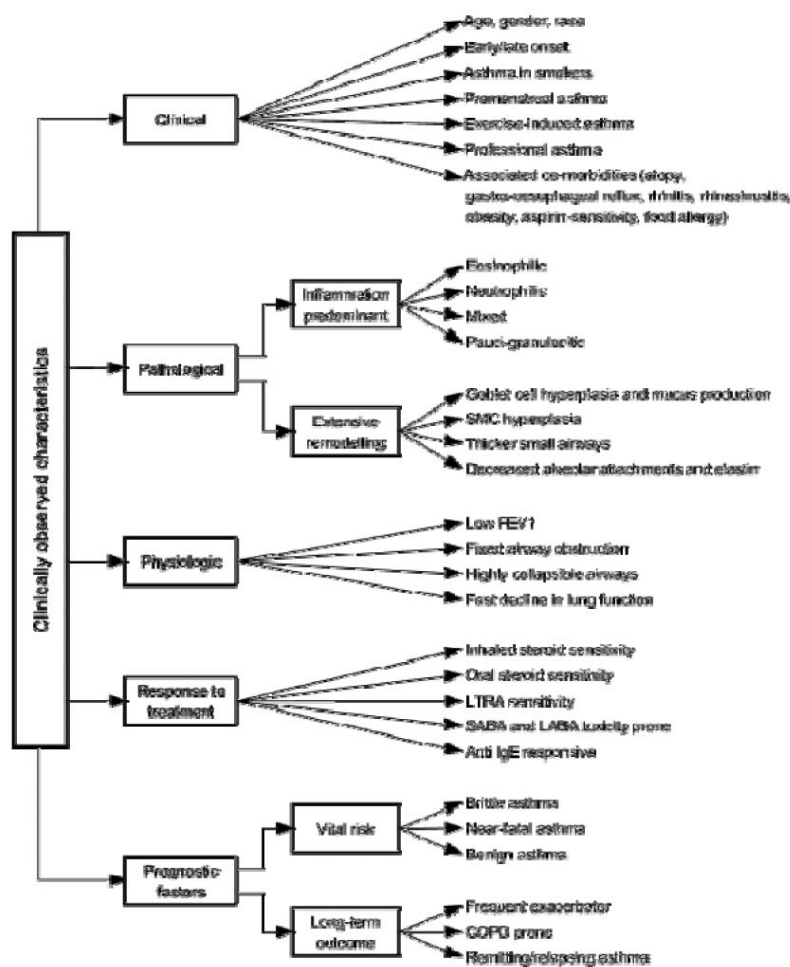


Figure 2 Clinically observed characteristics used to describe asthma phenotypes.



не с молекулярно таргетиране, че идентифицираните механизми наистина са свързани, и допринасят към изявата на клиничните характеристики. Нещо повече, терапевтичното повлияването на определена таргетна молекула води до клинично подобрене на съответните пациенти. Фиг.2

Все по-големият интерес към фенотипизирането и еволюцията му към ендотипове е свързан с необходимостта за по-прецизен и индивидуален подход при лечението на всеки отделен пациент. Неизбежната еволюция към персонализиране на медицината изисква детайлно познаване на отделните фенотипове, възможността пациентът да бъде причислен към един от тях и изборът на най-оптимално лечение за постигане на пълен контрол над заболяването.

Sally Wenzel в публикация от 2012 година прави следната класификация на астма фенотипове:

#### “МОЛЕКУЛЯРНИ” ФЕНОТИПОВЕ

- **Th2 БА**
  - с ранно начало
  - с късно начало
  - Аспирин чувствителна
  - БА при физическо усилие

- **Не Th2 БА**
  - БА при затлъстяване
  - Неутрофилна
  - БА с ниски неутрофили
  - БА при пушачи

#### ФЕНОТИП АСПИРИН ЧУВСТВИТЕЛНА БА

Това е най-рано описаният фенотип при астма. Засяга около 25% от възрастните и 5% от детското население. Началото обикновено е късно – към 30-35-годишна възраст. Определящият критерий е бронхоконстрикторен отговор към аспирин или други нестероидни противовъзпалителни средства. Съпътства се от хроничен, тежко протичащ риносинусит с носна полипоза и честа аносмия. Увеличени са еозинофилите в кръвта, както и левкотриени в урината. Асоциира се с HLA – DQW2 и DPB. Протича с тежки животозаплашващи пристъпи. Симптомите се отключват 1 до 3 часа след прием на аспирин и други COX1-инхибитори. Резистентна е към кортикостероидна терапия; добър отговор към левкотриенови антагонисти и 5-LO- инхибитори.

Table 1 Asthma phenotypes in relation to characteristics

	Natural history	Clinical and physiological features	Pathobiology and biomarkers	Genetics	Response to therapy
<b>Early-onset allergic</b>	Early onset; mild to severe	Allergic symptoms and other diseases	Specific IgE; Th2 cytokines; thick SBM	17q12; Th2-related genes	Corticosteroid-responsive; Th2-targeted
<b>Late-onset eosinophilic</b>	Adult onset; often severe	Sinusitis; less allergic	Corticosteroid-refractory eosinophilia; IL-5		Responsive to antibody to IL-5 and cysteinyl leukotriene modifiers; corticosteroid-refractory
<b>Exercise-induced</b>		Mild; intermittent with exercise	Mast-cell activation; Th2 cytokines; cysteinyl leukotrienes		Responsive to cysteinyl leukotriene modifiers, beta agonists and antibody to IL-9
<b>Obesity-related</b>	Adult onset	Women are primarily affected; very symptomatic; airway hyperresponsiveness less clear	Lack of Th2 biomarkers; oxidative stress		Responsive to weight loss, antioxidants and possibly to hormonal therapy
<b>Neutrophilic</b>		Low FEV1; more air trapping	Sputum neutrophilia; Th17 pathways; IL-8		Possibly responsive to macrolide antibiotics

Sally E Wenzel, Nature Medicine vol. 18, Pages: 716–725 (2012)

## ФЕНОТИП С РАННО НАЧАЛОТО

Това е най-честият фенотип – засяга 60 до 75% от пациентите с БА. Началото е в ранна детска възраст. Асоциира се с други atopични заболявания като atopичен дерматит, алергичен ринит, хранителна алергия. Биомаркерите включват специфични IgE-антитела, Th2-цитокини (IL-4 и IL-13), увеличени еозинофили; задебелена назална мембрана. Протича от леко до тежко. Известен е и генетичният профил на фенотипа – 17q12, Th2 свързани гени. Добър отговор към кортикостероидна терапия.

## БРОНХИАЛНА АСТМА С КЪСНО НАЧАЛО

Дебютира късно в живота и по-често е с тежко протичане. Асоциира се с неалергични синусити, полипи и аспиринов чувствителна астма. Характерни са увеличените еозинофили в храчка над 2%, но често се срещат и неутрофили. Кортикостероид резистентна астма с добър отговор към антитела срещу IL-5 и цистеинил левкотриенови модификатори.

## БРОНХИАЛНА АСТМА ПРИ ФИЗИЧЕСКО УСИЛИЕ

Описана е като самостоятелен фенотип, но често се комбинира и с останалите фенотипове астма. Дебютира във всяка една възраст. Протича от интермитентно до леко. В основата на патофизиологичния механизъм е активацията на мастоцитите от охлаждането и изсушаването на бронхиалната лигавица при физическо усилие с отделяне на цистеинил левкотриени. Наблюдава се при активни спортисти с atopичен терен, най-честа при ски-бегачи, плувци и други. Добър терапевтичен отговор към левкотриенови антагонисти (ЛТА), бронходилататори и антитела към IL-9.

## БРОНХИАЛНА АСТМА ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Началото е късно, предимно при жени около 40-годишна възраст с наднормено тегло, като по-важен показател е обиколката на талията, а не BMI. Водеща е ролята на лептина и други проинфламаторни медиатори, отделяне от адипоцитите. Освен, че

поддържат нискостепенно хронично възпаление в организма, тези медиатори, и главно лептинът, водят до бронхоспазъм и чрез парасимпатикуса. Точният механизъм на действие на лептина не е напълно изяснен, но на този етап се допуска, че се касае за рецепторна нечувствителност към него. Тук липсват Th2-биомаркери, Налице е оксидативен стрес. Характеристиката на протичането на заболяването е с много симптоми, но с ниска бронхиална хиперреактивност – фенотип с несъответствие между симптоматиката и бронхиалната хиперреактивност. Този фенотип е резистентен на кортикостероидна (КС) терапия и дава добър отговор към загуба на тегло, антиоксиданти и хормонотерапия.

### НЕУТРОФИЛНА БРОНХИАЛНА АСТМА

По-често се среща при възрастни пациенти с тежко протичаща БА - по-ниска белодробна функция (ниско FEV1, преждевременно затваряне на дихателните пътища и повече блокиран въздух (air trapping). Кортикостероид резистентна, но с по-добър отговор към антибиотици от макролидната група. Процентът неутрофили, който я дефинира, е неуточнен. Честотата нараства с увеличаване на тежестта на заболяването и на кортикостероидната употреба.

### БРОНХИАЛНА АСТМА ПРИ ПУШАЧИ

Около 30% от пациентите с БА са пушачи. Много от пациентите са пасивни такива. При тях се наблюдава по-бърз спад в белодробната функция, по-чести екзацербации, по-трудно постигане на контрол. Намалена е чувствителността към инхалаторни и перорални КС, поради което са нужни по-високи дози и допълнително противоъзпалително лечение. Предизвиканото възпаление е неутрофилно, с увеличена продукция на мукус и увреда на епителните клетки. Възможен по-добър отговор към КС терапия при спирание на тютюнопушенето.

Докато концепцията за хетерогенността на БА съществува от години, едва през последните десетилетия благодарение на патобиологичните (особено генетичните) модели, използването на статистически клъстерни анализи и появата на таргетиращи, молекулярно-базирани терапии, бързо потвърждават истинността ѝ.

Бъдещи проучвания, които ще интегрират клинични и молекулярни данни, специално разработени с целенасочена намеса при голям брой пациенти, съществено ще усъвършенстват нашите способности да дефинираме фенотиповете, дори и ендотиповете на астмата.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Global Atlas of Asthma (2013)
2. **Sally E Wenzel**, Nature Medicine vol. 18, Pages: 716–725 (2012)
3. **Prescott G. Woodruff**, T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma, Am J Respir Crit Care Med vol. 180 pp388-395, 2009
4. **Rackeman FA**, A working classification of asthma. Am J Med 1947; 33:601
5. **Emilio Arteaga-Solis**, Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signalling as a cause of extreme body weight-associated asthma, Cell Metabolism 17, 35-48, January 8, 2013 Elsevier Inc.
6. **Sally E Wenzel**, Asthma: defining of the persistent adult phenotypes, Lancet 2006, 368:804-13
7. **Jan Letval, MD**, Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome