

Type 2-high endotyp lze dále rozdělit na dominantně alergický (Th2-high – klíčová role Th2 lymfocytů, jimi produkovaných cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13 a dále IgE protilátek, zpravidla citlivější na léčbu kortikosteroidy) anebo nealergický subendotyp (ILC2-high – dominantně působící ILC2 buňky a jimi produkované cytokiny IL-5 a IL-13, často méně citlivý na kortikoterapii). Diagnosticky se využívají minimálně 3 základní biomarkery – počet eozinofilů v periferní krvi (marker zejména aktivity IL-5), FeNO (marker zejména IL-13) a konečně alergologické vyšetření + celkové a specifické IgE (marker dominantně IL-4 a dále IL-13) (10).

Oproti detailně popsané imunopatogenezi eozinofilního astmatu (Type 2-high) toho o subtypech non-eozinofilních (Type 2-low) víme mnohem méně. Jako spouštěcí faktory jsou zpravidla podezřívány infekce a poškození dýchacích cest oxidativním stresem. Ve středu řídicích mechanismů stojí zejména pomocné lymfocyty Th1 a Th17 a dále buňky ILC1 a ILC3. Mezi klíčové humorální regulátory se řadí mj. IL-8, interferon γ (IFN γ), IL-17, IL-1 α , granzym B či např. tumor-nekrotizující faktor α - TNF α (11).

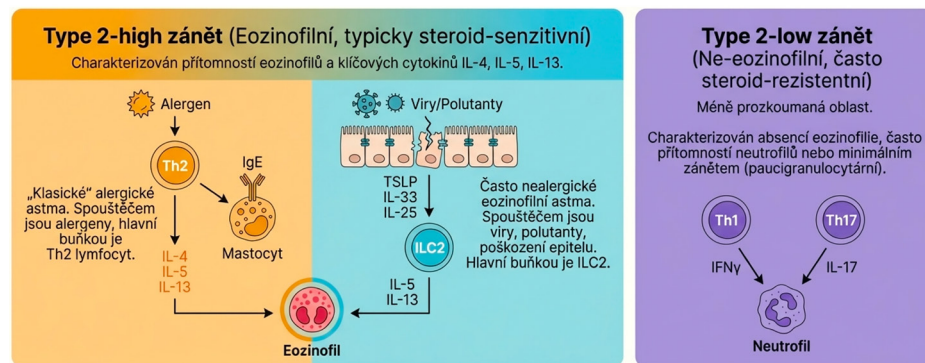
Doplňme dále, že oba imunopatogenní typy značně odlišné fenotypy mají důležitý průsečík, kterým je poškození epitelu a indukce tvorby tzv. alarminů (poplašných molekul informujících imunitní systém o tkáňovém poškození), jako jsou thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25. Tohoto faktu využívají léčiva namířená proti těmto molekulám, která díky tomu mohou působit jak u Type 2-high tak Type 2-low astmat (12).

Z časového hlediska lze zánětlivý proces rozdělit na fázi iniciační (poškození epitelu a uvolnění alarminů), aktivační (interakce mezi dendritickými buňkami a naivními T-lymfocyty, popř. přímá aktivace ILC-2 buněk), amplifikační (produkce prozáněťových cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13) a konečně fázi efektorovou (aktivace a infiltrace buňkami přirozené imunity, zejména eozinofily a mastocyty a dále produkce IgE protilátek plazmatickými buňkami).

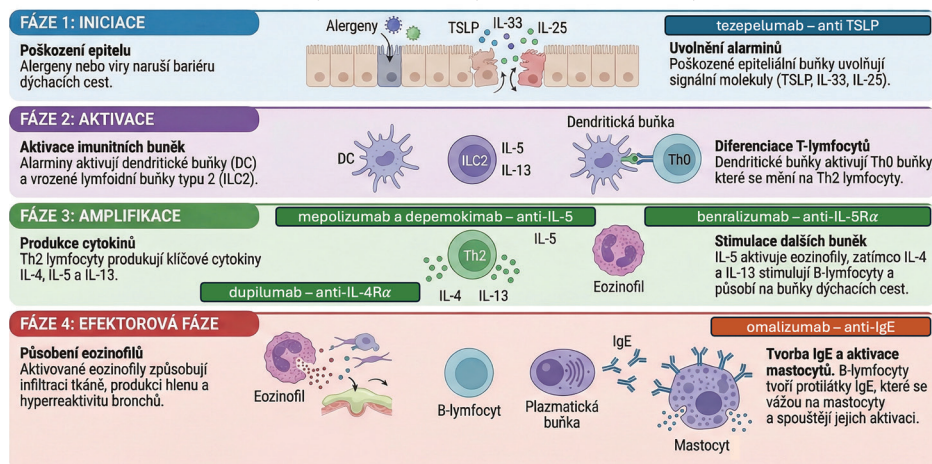
Zapojení cytokinů v patogenezi odlišných zánětlivých fenotypů/endotypů astmatu je znázorněno na obrázku 1, fáze aktivace zánětu jsou schematicky znázorněny na obrázku 2.

Z hlediska tíže onemocnění dělíme na: 1) intermitentní astma, 2) lehké astma, 3)

Obr. 1. Type 2-high a Type 2-low zánětlivý endotyp astmatu



Obr. 2. Imunologická kaskáda Type 2-high endotypu a její ovlivnění léčivy



středně těžké astma, 4) těžké astma a 5) těžké refrakterní astma. Klasifikace se odvíjí zejména od intenzity léčby potřebné na udržení kontroly choroby. Jedním z hlavních klinických projevů těžkého astmatu jsou opakované exacerbace. Exacerbace je definována jako akutní či subakutní zhoršení příznaků nemoci a/nebo plicních funkcí nad rámec běžného kolísání, trvající minimálně dva dny a vyžadující změnu léčby. Pokud je nezbytné nasadit systémovou kortikoterapii na dobu tří a více dnů, pak se exacerbace označuje jako těžká (10). Těžké refrakterní astma je takové astma, které se nedaří udržet pod kontrolou i přes dobrou spolupráci pacienta a maximální konvenční terapii, včetně adekvátní léčby komorbidit.

Předpokládá se, že v našem prostředí se vyskytuje cca 10 % astmatiků, kteří nemají své onemocnění pod kontrolou (toto číslo je ještě relativně nízké při srovnání s výsledky např. ve Velké Británii, kde nedosáhne optimální kontroly cca 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou (4), respektive 38 % u těžkých forem (13)). Dále byla odhadnuta prevalence

nemocných trpících tou nejtěžší formou astmatu refrakterního ke konvenční léčbě 2,1 % (14). Tito nemocní mají sklon k těžkým exacerbacím s nutností pulzní nebo dokonce kontinuální (≥ 50 dní v předchozím roce) terapie systémovými steroidy (15). Některé analýzy dokládají, že péče o těžké astmatiky zkonsumuje až 60 % všech nákladů na léčbu astmatu (16).

Terapie astmatu byla historicky zaměřená dominantně na ovlivnění průchodnosti dýchacích cest prostřednictvím cholinergních a adrenergických receptorů vegetativního nervového systému, nicméně se zavedením protizánětlivě působících inhalačních kortikosteroidů v 70. letech 20. století se stalo jejich užití naprostým základem u všech tížích astmatu. Jejich hlavní přínos kromě zefektivnění léčby představuje i zásadní redukci rizika nežádoucích účinků systémové kortikoterapie, která i nadále představuje ve strategii léčby astmatu „ultimum refugium“. Zaměření na zánět dýchacích cest je společným jmenovatelem i pro léčbu biologickou, i když její mechanismus je daleko specifitější, než je tomu u glukokortikoidů (7).