

T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры

Н.М.Ненасьева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Информация об авторе

Ненасьева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное по своей природе и вариабельное по течению заболевание. Насущной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой (ТБА), является установление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов, или т. н. эндотипов БА. Несмотря на то, что автор настоящей статьи признает, что не-T2-эндотип БА является не менее серьезной проблемой, настоящая статья посвящена T2-эндотипу БА (T2-БА), при этом акцент на изучении T2-БА обусловлен тем фактом, что существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с БА и T2-опосредованным воспалением. В статье обсуждаются современные характеристики неконтролируемой, трудной для лечения и ТБА, механизмы формирования эозинофильного воспаления при T2-БА, основные клетки и медиаторы, а также биомаркеры T2-БА.

Ключевые слова: T2-бронхиальная астма, тяжелая бронхиальная астма, фенотип, эндотип, интерлейкины-4, -5, -13, биомаркеры T2-воспаления, биологическая терапия бронхиальной астмы, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб.

Для цитирования: Ненасьева Н.М. T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers

Natal'ya M. Nenasheva

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Author information

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Abstract

Bronchial asthma is a heterogeneous disease with variable course. Identification of pathobiological mechanisms of asthma phenotype, or so called asthma endotypes, is an urgent task to optimize treatment of asthma, especially of severe asthma. Although the author recognizes that non T2-asthma is a serious problem, this article is devoted to the T2-asthma endotype. Currently, biological agents are available for T2-asthma only, so the focus on T2-asthma is important. Current characteristics of uncontrolled, difficult-to-treat and severe asthma, mechanisms of eosinophilic inflammation in T2-asthma, main cells and mediators involved in the disease, and biomarkers of T2-asthma were discussed in the article.

Key words: type 2 asthma, severe asthma, phenotype, endotype, interleukin 4, interleukin 5, interleukin 13, biomarkers of T2 inflammation, biological therapy for asthma.

For citation: Nenasheva N.M. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 216–228 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека во всех возрастных группах. По данным международного комитета по оценке Глобального бремени болезней, травм и факторов риска (*Global Burden of Disease — GBD*) в 2015 г. от БА страдали 358 млн человек в мире, при этом ее распространенность по сравнению с 1990 г. возросла на 12,6 % [1]. Смертность от БА в 2015 г. в мире составила 397 000 случаев и сократилась по сравнению с данными 1990 г. на 26,7 %, равно как и инвалидизация по причине БА, сократившаяся на 14,6 % и составившая 26,2 млн случаев в 2015 г. [1]. БА — заболевание,

представляющее собой сложный клинический синдром, который характеризуется вариабельной обструкцией дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и клеточным воспалением слизистой нижних дыхательных путей. Одна из основных характерных черт БА — гетерогенность, проявляющаяся множеством фенотипов и по крайней мере 2 эндотипами.

Современной целью терапии БА является достижение контроля над симптомами и предотвращение обострений. Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде монотерапии или в комби-

нации с длительно действующими β_2 -агонистами и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль над заболеванием. При этом существуют 5–10 % больных тяжелой БА (ТБА) [2, 3], как правило, рефрактерных к традиционной терапии, у которых отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно терапия ТБА поглощает 50 % всех экономических затрат, предназначенных на лечение заболевания в целом [2, 3]. Долгое время для этих пациентов единственным лечением являлись оральные ГКС (оГКС) в качестве поддерживающей терапии и для избегания обострений БА. Существующий унифицированный подход изменился при появлении биологической терапии ТБА. Для лучшего понимания тех пациентов, кто с наибольшей вероятностью получит пользу от специфической целевой терапии, потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА.

Настоящая статья посвящена Т2-эндотипу БА, хотя автор признает, что не-Т2-БА является не менее серьезной проблемой, акцент на изучении проблемы Т2-БА обусловлен тем, что биологические препараты на сегодняшний день существуют именно для популяции пациентов с БА и Т2-опосредованным воспалением.

Неконтролируемая, трудная для лечения и тяжелая бронхиальная астма

Согласно положениям Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma – GINA*) по диагностике и лечению трудной для лечения БА и ТБА [4], **неконтролируемая БА** характеризуется наличием 1 или 2 следующих характеристик:

- плохой контроль над симптомами (частые симптомы и / или применение препаратов для их купирования);
- ограничение активности пациента, ночные пробуждения из-за БА;
- частые обострения (≥ 2 в год), при которых требуется применение оГКС, или серьезные обострения (≥ 1 в год), при которых требуется госпитализация.

Трудно поддающаяся лечению БА – это БА, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени IV или V по GINA (например, иГКС в средней или высокой дозе со 2-м контроллером (длительно действующие β_2 -агонисты и (или) антагонисты

лейкотриеновых рецепторов; поддерживающая терапия оГКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля над симптомами и уменьшения риска обострений.

Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов – неправильной техники ингаляции, плохой приверженности лечению, курения или сопутствующих заболеваний, неправильного диагноза [4]. ТБА является подгруппой трудно поддающейся лечению БА и означает ту БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС снижаются. Таким образом, в настоящее время ТБА является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной БА» поскольку она характеризуется относительно высокой устойчивостью к высоким дозам иГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики заболевания [4]. Важным условием верификации ТБА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

По данным отечественных исследований, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20 % случаев* [5, 6]; у подростков – до 30 % [7], у детей – около 10 % [8]. Согласно результатам исследования Международного института маркетинговых и социальных исследований GfK (Россия), по данным которого оценивалось поведение врачей при лечении пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких с участием терапевтов ($n = 80$), пульмонологов ($n = 80$) и аллергологов ($n = 80$) из 8 крупных городов РФ, включая Москву и Санкт-Петербург, в структуре первичных больных БА, обратившихся за помощью к пульмонологам и аллергологам, доля пациентов с ТБА составляет 20 и 14 % соответственно*. Вместе с тем у существенной части этих пациентов выявлена скорее трудная для контроля БА, ибо по данным международных исследований, критериям ТБА соответствуют 5–10 % пациентов [2, 3, 9, 10]. По данным исследования, проведенного в Голландии с использованием базы данных медицинского страхования и современных критериев ТБА, показано, что среди всех взрослых больных БА (не моложе 18 лет) 24 % получают терапию по ступени IV–V по GINA, у 17 % из них установлен недостаточный контроль над симптомами; больные данной категории соответствовали критериям «трудно поддающаяся лечению БА» (*difficult-to-treat asthma*), но только 3,7 % из них соответствовали критериям ТБА, ибо у них отмечен низкий уровень контроля, несмотря на хорошую приверженность терапии и правильную технику ингаляции [11].

* GfK. Амбулаторная терапия бронхиальной астмы: обзор существующей клинической практики. 2018. Available at: https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc [Accessed: March 6, 2019].

Высказано предположение, что распространенность тяжелой рефрактерной БА может быть ниже, чем сообщалось в ранее выполненных исследованиях, что может быть обусловлено использованием разных критериев ТБА, и что прежде чем рассматривать диагноз ТБА, следует исключить низкую приверженность лечению, неправильную технику ингаляции и сопутствующие заболевания, делающие БА неконтролируемой [11].

В нескольких исследованиях изучались клинические особенности, предсказывающие риск возникновения обострений или БА неконтролируемого течения. В исследовании TENOR, включившем самую большую когорту пациентов с ТБА или трудно поддающейся лечению БА [12], показано, что при недавнем обострении БА вероятность обострения заболевания в будущем увеличивалась более чем в 6 раз [12]. Эти данные позволяют заключить, что недавняя история обострения должна быть важной частью клинической оценки пациентов с ТБА или трудно поддающейся лечению БА. Фенотип БА с частыми обострениями может быть особым фенотипом, требующим специальных стратегий лечения для профилактики последующих обострений. Кроме того, частота обострений является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких у больных БА. Даже 1 тяжелое обострение БА в год связано с более выраженным ежегодным снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 30,2 мл по сравнению с таковым у лиц без обострения [13].

Гетерогенность бронхиальной астмы

БА по своей природе является гетерогенным и вариабельным по течению заболеванием. Важность гетерогенности БА ознаменована включением этой характеристики в определение болезни. Гетерогенность БА проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений, частоты обострений и ответа на терапию. В национальных российских [14] и международных (GINA, 2018) [15] рекомендациях по БА предлагается выделять 5 основных фенотипов БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- при ожирении.

Определение фенотипических особенностей заболевания — требование времени, ибо актуальная на сегодняшний день концепция персонализированной медицины не предполагает создания отдельного лекарственного препарата или метода диагностики либо профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций / кластеров / фенотипов / эндотипов БА) с наиболее полным ответом на данный препарат или метод диагностики, или профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине — это

оптимизация диагностики, лечения и профилактики [16].

Эндотипы бронхиальной астмы

Выявление патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА — насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно ТБА. Согласно определению G.P.Anderson [17], эндотип заболевания — это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, т. к. эндотип является молекулярной основой фенотипов [18, 19]. При исследовании генов интерлейкинов (IL)-13, -5 подтвердилась гипотеза о том, что популяция больных БА гетерогенна: у одних отмечается высокая степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как у других — низкая выраженность таковой. Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета — ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля — IL-4, -5, -13 (рис. 1) [20]. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе T2-БА.

В соответствии с этой концепцией S.Wenzel предложена теоретическая группировка фенотипов БА [21]. В основе аллергической, аспириновой БА, БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно T2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-T2-воспаление (рис. 2). Как следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное воспаление или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов T2-профиля не столь значима.

T2-бронхиальная астма

Как свидетельствуют исследования, большая часть больных ТБА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Г.Р.Сергеевой и А.В.Емельянова и соавт., у 77 % больных ТБА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [22]. В структуре неконтролируемой ТБА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Эозинофильный фенотип БА

ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда — поздним развитием заболевания и сниженным ответом / отсутствием

ответа на лечение ГКС. Пациенты с эозинофильным воспалением дыхательных путей склонны к плохо контролируемой ТБА с частыми и тяжелыми обостре-

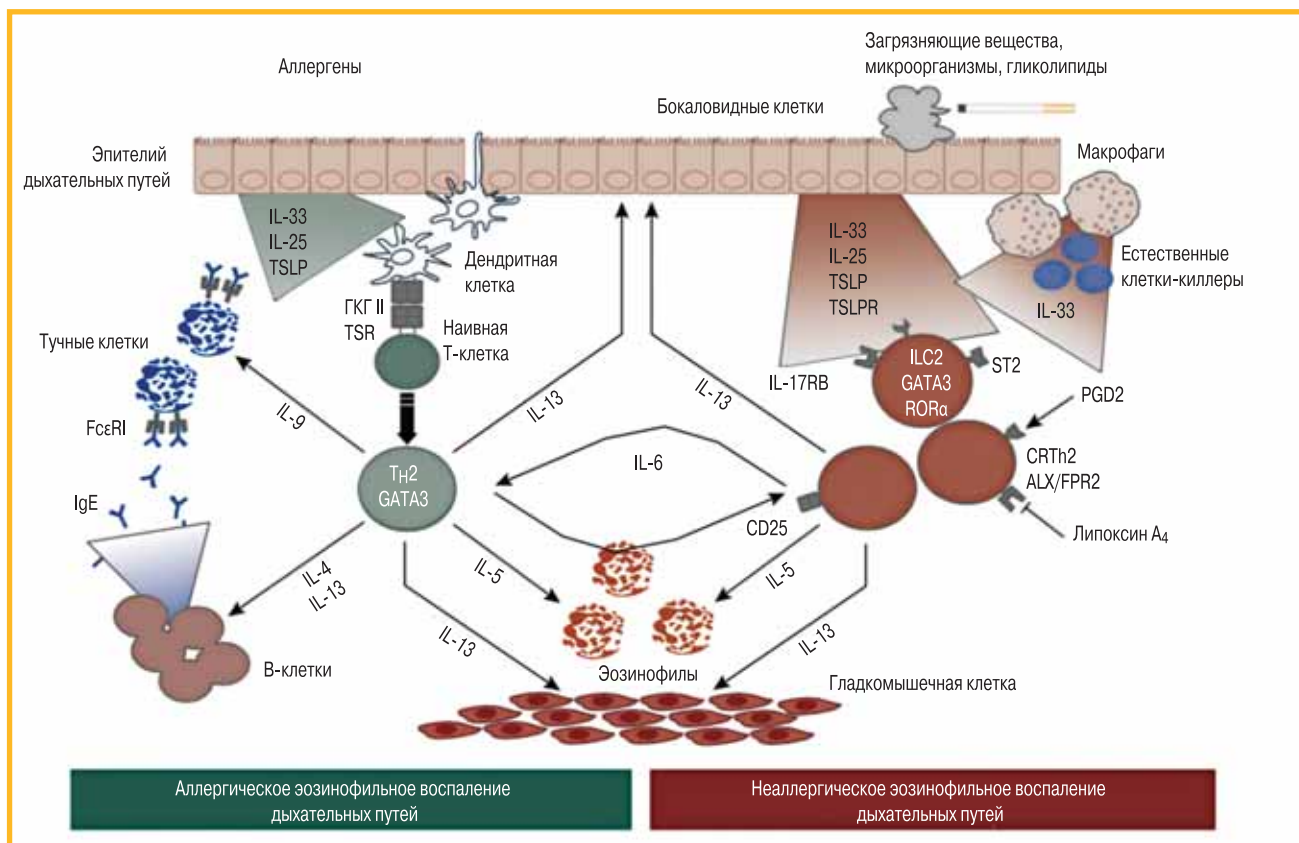


Рис. 1. Роль клеток врожденной и адаптивной иммунной системы и цитокинов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе бронхиальной астмы (адаптировано из [20])

Примечание: ALX/FPR2 — рецептор липоксина A₄; CRTh2 — молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемая на Th2-клетках; FcεRI — высокоаффинный рецептор иммуноглобулина (Ig) E; GATA3 — GATA-связывающий белок-3; IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; IL-17RB — IL-17 рецептор B; ГКГ II — главный комплекс гистосовместимости; PGD2 — простагландин D₂; ROR — орфаный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты; TCR — T-клеточный рецептор; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; TSLPR — рецептор тимического стромального лимфопоэтина.

Figure 1. A role of innate and adaptive immune cells and cytokines for eosinophil inflammation in T2-asthma endotype (adopted from [20])



Рис. 2. Фенотипы бронхиальной астмы, в основе которых лежит T2- и не-T2-воспаление (адаптировано из [21])

Примечание: БА — бронхиальная астма; FeNO — уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Ig — иммуноглобулин; АИРЗ — аспирин-индуцированное респираторное заболевание.

Figure 2. Asthma phenotypes with underlying T2-high or T2-low inflammation (adopted from [21])

рениями. На рис. 3 показана взаимосвязь частоты обострений БА и уровня биомаркеров Т2-воспаления: чем выше эозинофилия мокроты, крови и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), тем чаще отмечаются обострения БА, особенно у взрослых [23]. Наличие повышенного уровня эозинофилов в крови рассматривается в настоящее время как информативный прогностический фактор при оценке риска развития обострений БА [24, 25]. Вместе с тем важно отметить, что при рефрактерной эозинофильной БА присутствие эозинофилов не обязательно означает, что они являются доминирующим типом эффекторных клеток у отдельного пациента или БА полностью обусловлена аллергическим воспалением. Соответственно и терапия пациента с эозинофильной ТБА с помощью биологического анти-IL-5 препарата может не быть однозначно эффективной абсолютно у всех больных, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований эффективности всех биологических анти-IL-5 препаратов на сегодняшний день [26–28]. Равно как анти-IgE терапия также не дает 100%-го эффекта у всех пациентов с аллергической ТБА [29]. Стало быть, эозинофилы периферической крови являются не биомаркером ответа на биологическую терапию, а скорее маркером Т2-воспаления при БА. Более того, периферические эозинофилы в крови фенотипически отличаются от эозинофилов в легком, что еще более осложняет попытки прямой корреляции количества периферических эозинофилов с ответом на биологические препараты [30].

Формирование Т2-воспаления при бронхиальной астме: основные клетки и медиаторы

Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа (Т2-иммунного ответа) являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 4) [20, 31, 32]. В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой – факторы внешней среды. Собственно, взаимодействие этих факторов и приводит к формированию БА. Доминирование Т2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Как известно Т2-ответ возникает в ответ на аллергены окружающей среды у лиц с atopией. **Th2 CD4⁺-клетки** характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов Т2-профиля (IL-4, -5, -9, -13). Эти цитокины участвуют в запуске реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой и ремоделирование бронхиальной стенки. Этим каскадом воспалительных событий, вызванным Т2-цитокинами, объясняется многое в патологии, составляющей основу ключевых клинических проявлений БА – БГР, обструкция бронхов и гиперсекреция слизи. Помимо аллергенов, существует роль респираторных вирусов и аэрополлютантов (рис. 4). Ключевой фактор в развитии БА – взаимодействие между эпителиальными клетками слизистой нижних

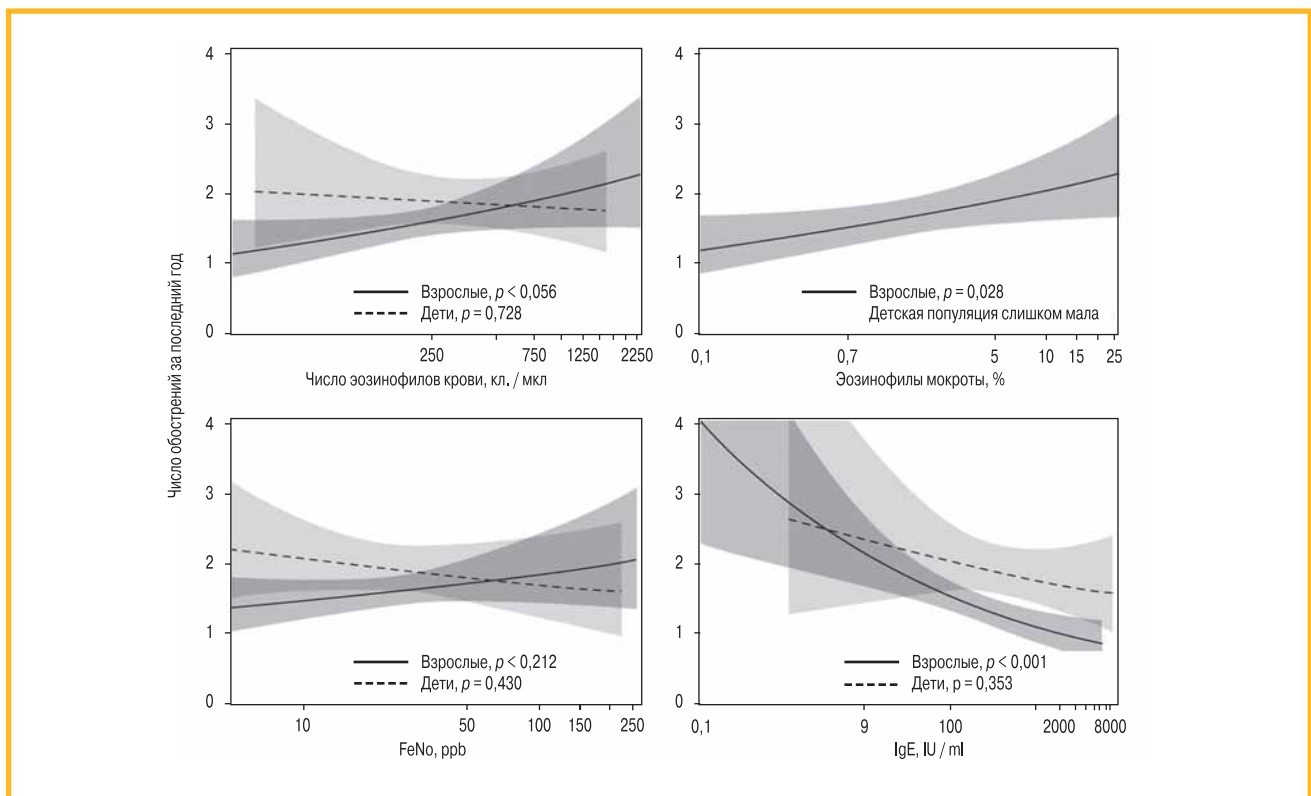


Рис. 3. Нескорректированные модели частоты обострений бронхиальной астмы и уровни биомаркеров Т2-воспаления у взрослых и детей (адаптировано из [23])

Примечание: FeNO – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Ig – иммуноглобулин.

Figure 3. Unadjusted models of asthma exacerbation rate and levels of biomarkers of T2-inflammation in adults and children (adopted from [23])

дыхательных путей и клетками в подлежащем мезенхимально-подслизистом слое. Высвобождение эпителиальных цитокинов, особенно IL-25, -33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), — ключевое событие в запуске T2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления при БА. В частности, IL-25, -33 и TSLP, высвобожденные из эпителиальных клеток в результате воздействия специфического или неспецифического стимула, нацелены на резидентные гемопоэтические клетки, чтобы индуцировать приток воспалительных клеток, активацию и мобилизацию дендритных клеток. **Дендритные клетки** необходимы для дифференцировки наивных T-клеток в T-хелперы, в т. ч. Th2-клетки. Эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют мобилизации дендритных клеток в локальные лимфатические узлы, где они активируют наивные CD4⁺ T-клетки IL-4-компетентные клетки под действием IL-4. Именно последние клетки в дальнейшем обуславливают переключение на синтез IgE в B-клетках. Th2-клетки, которые мигрируют в эпителий слизистой дыхательных путей и подслизистые ткани, секретируют IL-4, -5, -13, таким образом обуславливая характерные патологические черты БА, включая эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и подслизистом слое [16, 18].

CD4⁺ T-клетки — не единственный источник T2-цитокинов в дыхательных путях, ибо **ILC2** получают все большее признание в качестве потенциально важного источника цитокинов [33]. ILC — недавно выявленные клетки — уникальная группа врожденных иммунных клеток, у которых нет аллерген-распознающих рецепторов, характерных для T- и B-лимфоцитов и которые играют важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза, прежде всего — слизистых оболочек. Эти клетки быстро продуцируют цитокины в ответ на такие сигналы со

стороны эпителиальных клеток, как IL-25, -33, TSLP и IL-1 β . По аналогии с T-клетками, продуцирующими различные цитокины и определяющими их тип (1-й (Th1), 2-й (Th2) и 3-й (Th17 и Th22) типы), ILC тоже классифицируются по профилю цитокинов и функциональной активности на 3 типа: ILC1, ILC2, ILC3 — это, по сути, копии соответствующих типов T-клеток [34]. Так, ILC1 продуцируют IFN- γ и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ILC2 продуцируют такие же цитокины, что и Th2 — IL-5, -9, -13, а ILC3 — IL-17A, -22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и TNF- α . Выявление ILC2 в легких, где они могут продуцировать высокий уровень IL-5 и -13 в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий, привело к новому пониманию механизма, лежащего в основе БА.

Цитокины IL-4 и IL-13 высокоомологичны друг другу, экспрессируются многими одинаковыми типами иммунных клеток и делят одни и те же сигнальные пути. Существует 2 известных рецептора для IL-4, которые являются гетеродимерами (рис. 5) [35, 36]. Рецептор IL-4 1-го типа состоит из общей γ -цепи (γ C) и цепи IL-4R α (α -субъединицы рецептора IL-4) и опосредует передачу сигнала в ответ только на IL-4. Рецептор IL-4 2-го типа состоит из цепи IL-4R α и цепи IL-13R α_1 (α_1 -субъединицы рецептора IL-13) и опосредует передачу сигналов в ответ как на IL-4, так и на IL-13 (см. рис. 5) [35, 36]. Существует также второй рецептор IL-13, представленный только 1 субъединицей IL-13R α_2 (α_2 -субъединицей рецептора IL-13, который связывает IL-13 (но не IL-4) и может действовать как ингибиторный рецептор) [35]. Такая широкая представленность указанных рецепторов как на клетках иммунной системы, так и на клетках других

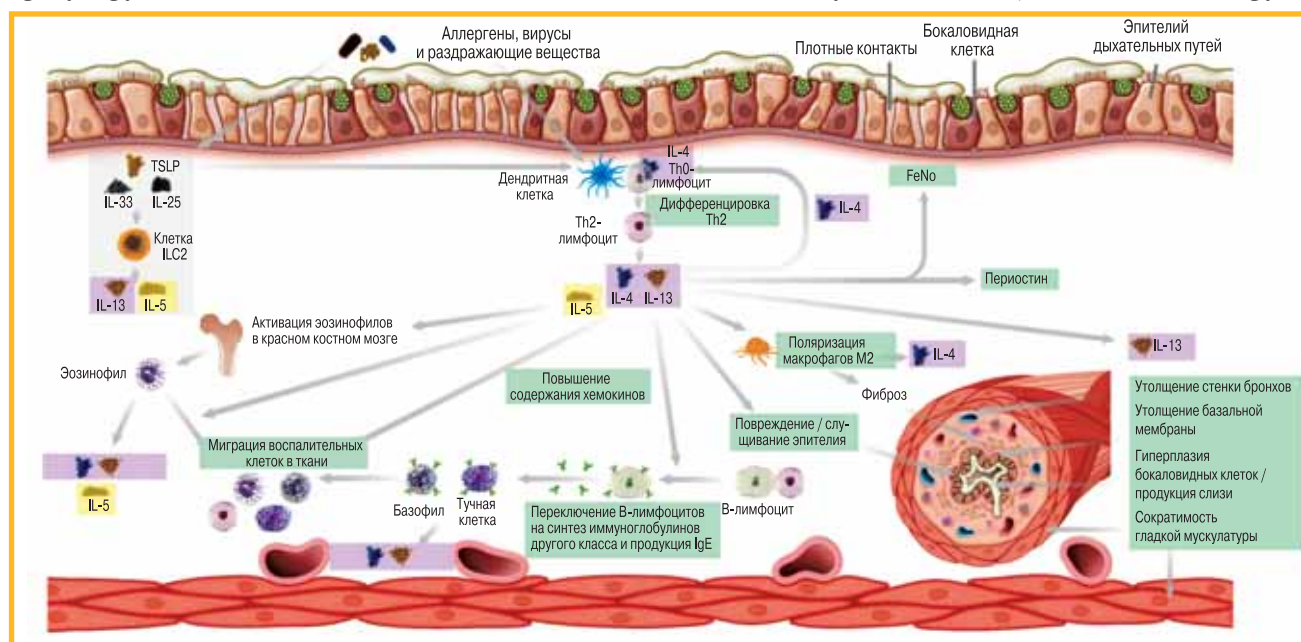


Рис. 4. Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (адаптировано из [20, 31, 32])

Примечание: TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; FeNO — уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Th0 — наивный (недифференцированный) T-лимфоцит.

Figure 4. Cells and mediators of T2-related inflammatory immune response (adopted from [20, 31, 32])

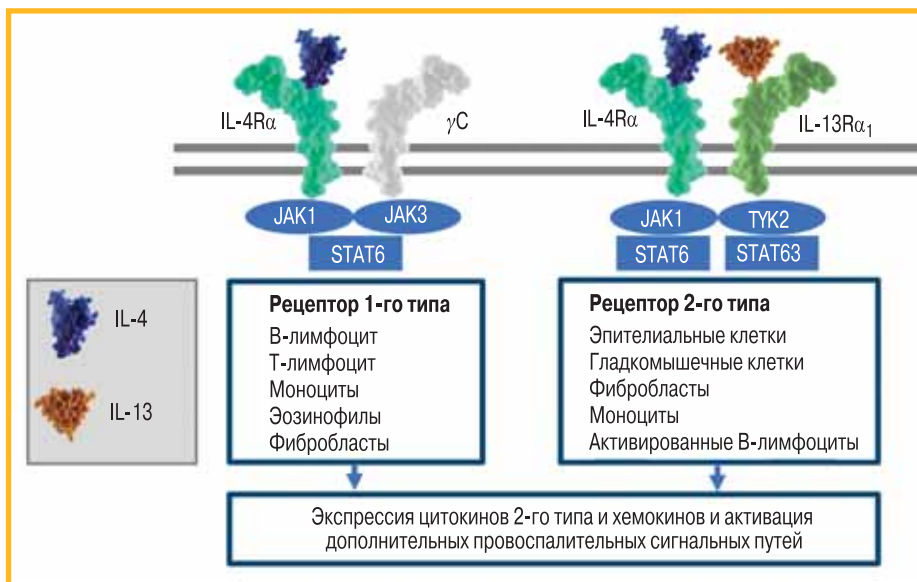


Рис. 5. Механизм передачи сигнала IL-4 и IL-13 — ключевых и центральных цитокинов, инициирующих воспаление 2-го типа (адаптировано из [35, 36])

Примечание: IL — интерлейкин; γ C — γ -цепь; IL-4R α — α -субъединица рецептора IL-4; IL-13R α_1 — α_1 -субъединица рецептора IL-13; JAK — янус-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; TYK — тирозинкиназа.
Figure 5. Signaling pathway of IL-4 and IL-13 which are key and central cytokines initiating T2 inflammation (adopted from [35, 36])

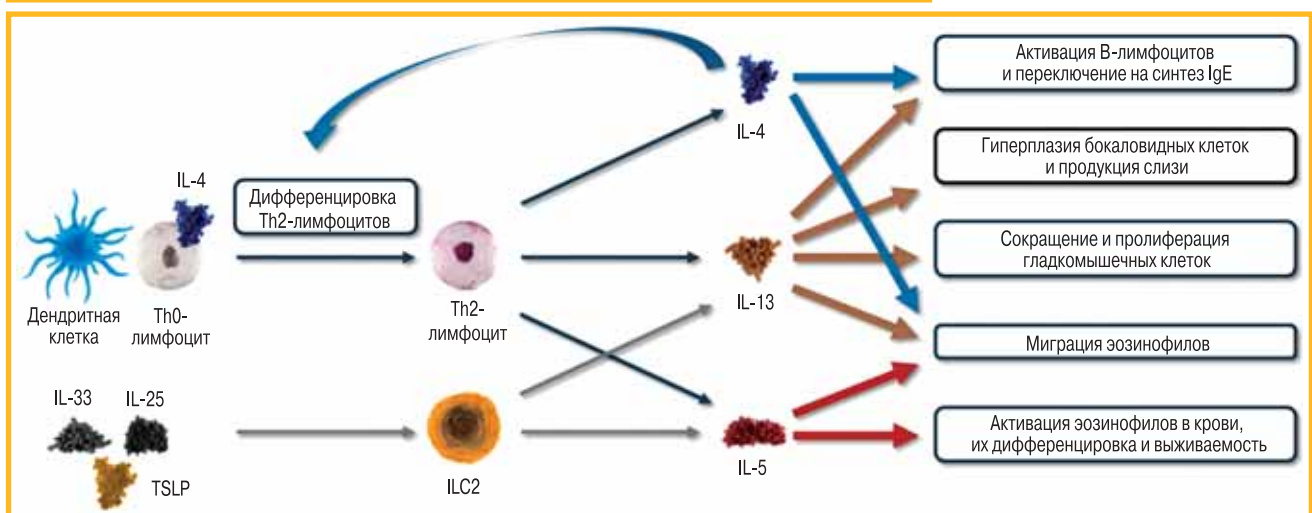


Рис. 6. Многообразие эффектов IL-4 и IL-13 — ключевых и центральных цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление 2-го типа (адаптировано из [36])

Примечание: IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; Th0 — наивный (недифференцированный) Т-лимфоцит.

Figure 6. Variety of effects of IL-4 and IL-13 which are key and central cytokines initiating T2 inflammation (adopted from [36])

типов (эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах) позволяет объяснить многообразие эффектов IL-4 и IL-13 (рис. 6) [36].

IL-4 был одновременно открыт в 1982 г. двумя группами исследователей во главе с *E. Vitteta* и *W. Paul* и описан как растворимый фактор, способный вызывать не только пролиферацию В-клеток, но и переключение синтеза Ig с IgM на IgE [37]. Затем после разработки парадигмы Th1 vs Th2 IL-4 был признан ключевым цитокином, необходимым для индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из наивных Т-клеток и поддержания устойчивой аллергической реакции с течением времени. IL-13 является плеiotропным цитокином Т2-воспаления, который наряду с IL-4 играет центральную роль в патогенезе БА. Некоторые из наиболее заметных эффектов IL-13 включают увеличение дифференцировки и гиперплазию бокаловидных клеток, активацию фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и переключение продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE.

Поскольку IL-4 и IL-13 кодируются соседними генами и передают сигналы через общий функциональный рецепторный комплекс (IL-4R α / IL-13R α_1), первоначально предполагалось, что они будут выполнять резервные функции в патогенезе аллергической БА [38]. Однако несмотря на их большое сходство, по результатам серии функциональных экспериментов *in vivo* с использованием мышей с дефицитом цитокинов, цитокин-продуцирующих клеток или отсутствием специфических субъединиц рецептора показано, что IL-4 и IL-13 играют разные, но частично пересекающиеся роли в развитии аллергической БА *in vivo*. Показано, что IL-4 благодаря его роли в регуляции пролиферации и выживания Th2-клеток и синтеза IgE играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, но он не регулирует БГР, продукцию слизи или субэпителиальный фиброз *in vivo* в контексте аллергического воспаления [39–44]. Напротив, IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе Т2-иммунного ответа и достаточен для

того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз [45–49]. Кроме того, IL-4 и IL-13 совместно играют очень важную роль в миграции эозинофилов в ткани за счет увеличения продукции хемоаттрактанта эотаксина-3 и экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии (ICAM), обязательных для миграции эозинофилов в ткани [36]. Хотя точный механизм, с помощью которого эти 2 цитокина регулируют различные признаки аллергического ответа, и как эти действия — индивидуально или совместно — вызывают патофизиологические проявления заболевания, до сих пор остаются загадкой [50]. Однако совершенно понятно, что тандем IL-4 и IL-13 играет важную, если не ключевую роль в патогенезе Т2-БА.

IL-5 представляет собой цитокин, продуцируемый определенными типами клеток, такими как CD4⁺ Т-клетки (Th2-лимфоциты), ILC2, тучные клетки и эозинофилы, которые участвуют в воспалении дыхательных путей при БА. Созревание эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге опосредовано IL-5, IL-3 и ГМ-КСФ [51]. Помимо участия в выработке эозинофилов, IL-5 также влияет на регуляцию, выживаемость и участие эозинофилов в воспалительном процессе [52]. Таким образом, каким бы ни был источник, IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов.

Биомаркеры Т2-бронхиальной астмы

Биомаркер является измеримым показателем, при помощи которого можно оценить нормальные или патологические биологические процессы, или фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство [53]. Несмотря на то, что в последние годы предпринимались постоянные усилия, направленные на выявление биомаркеров, применимых в клинической практике для лечения БА, описано лишь несколько биомаркеров, указывающих на БА с высоким уровнем Т2-воспаления (IgE, эозинофилы в крови и / или мокроты, уровень FeNO и периостин), при этом их применение в диагностике, прогнозе и терапии до сих пор остается неоднозначным [54].

Эозинофилы мокроты

При Т2-БА (как аллергического, так и неаллергического фенотипа) выявляется повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови. У больных БА, не получавших иГКС, признаком эозинофильной БА считают количество эозинофилов, превышающее 3 % от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [55].

Важная роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА подтверждается результатами многочисленных исследований. Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа БА считаются определение эозинофилов в мокроте. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью (> 80 %) и специфичностью (95 %) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА [56].

Эозинофилы крови

Определение содержания эозинофилов в крови не имеет диагностического значения при БА, но может служить суррогатным прогностическим биомаркером для выбора терапии у пациентов с БА, в основе которой лежит воспаление 2-го типа, т. е. при аллергической и эозинофильной БА.

Учитывая сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты, для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. **В обычной практике эозинофилия крови может рассматриваться как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с БА.**

Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-БА — моноклональных антител против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб), рецептора IL-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов IL-4 / IL-13 (дупилумаб) [27, 57–61]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток в 1 мкл для большинства биологических препаратов, за исключением дупилумаба (150 клеток в 1 мкл, а для стероидозависимой БА — независимо от уровня эозинофилов в крови) и реслизумаба (400 клеток в 1 мкл).

Измерение фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе

Оксид азота играет ключевую роль в биологии легких в качестве бронходилататора и медиатора воспаления и образуется в эпителии дыхательных путей в результате индуцибельной активации синтазы оксида азота в процессе аллергического воспаления [62]. Уровень FeNO < 25 ppb (частиц на 1 млрд) является нормальным у взрослых, а > 50 ppb рассматривается как повышенный. Эксперты Американского торакального общества (ATS) рекомендуют интерпретировать значения FeNO от 25 до 50 ppb (20–35 ppb — у детей) с осторожностью и ссылкой на клинический контекст [63].

Определение FeNO — относительно простой, быстрый, неинвазивный и воспроизводимый метод. В клинических исследованиях показано, что высокий уровень FeNO (> 47 ppb) связан с эозинофильным воспалением в дыхательных путях, хорошим ответом на иГКС и является прогностическим

фактором обострений БА [23, 64]. Определение FeNO может помочь выявить низкую приверженность и ГКС-терапии при БА, ибо этот биомаркер очень чувствителен к иГКС. Это же его свойство можно использовать для выявления пациентов, рефрактерных к ГКС-терапии, применительно к которым целесообразно рассмотреть другой вид терапии вместо эскалации доз иГКС. Именно FeNO стал лучшим предиктором ответа на омализумаб среди других биомаркеров [65]. У лиц с ТБА и уровнем FeNO ≥ 50 ppb отмечен лучший ответ на меполизумаб [65] или бенрализумаб [60]. Наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдалось при высоком профиле 2 биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 в 1 мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), что свидетельствует о целесообразности применения комплекса биомаркеров у больных ТБА. Более того, при лечении дупилумабом происходило постепенное снижение уровня FeNO [61].

Иммуноглобулин E

IgE связывается с высокоаффинными рецепторами к нему на тучных клетках и базофилах, приводя в конечном итоге к продукции Т2-цитокинов и развитию эозинофильного воспаления в дыхательных путях. При этом ключевым звеном в переключении синтеза В-лимфоцитами Ig на класс IgE является действие IL-4 [17, 32, 36]. Общий сывороточный IgE не предсказывает ответ на омализумаб, несмотря на то, что эта молекула является не только лекарственной мишенью, но и основой для расчета его дозы. Отмечено, что клиническая эффективность омализумаба в виде снижения частоты обострений продемонстрирована у больных, сочетающих высокий уровень сывороточного IgE с повышенным уровнем FeNO, сывороточного периостина и эозинофилией крови [65]. Таким образом, клиническая значимость определения общего уровня IgE в сыворотке крови ограничена его низкой специфичностью по отношению к БА и другим аллергическим заболеваниям. Что касается определения специфических sIgE, то это основной этап специфического аллергологического обследования, направленного на определение причинно-значимого аллергена, и, стало быть, sIgE – важный диагностический биомаркер аллергической БА.

Заключение

БА гетерогенна, проявляется множеством фенотипов и по крайней мере 2 эндотипами, отражающими патобиологический механизм формирования заболевания. При появлении биологической терапии ТБА изменился существующий унифицированный подход, при котором потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА, для лучшего понимания пациентов, которые с наибольшей вероят-

ностью получают пользу от специфической целевой терапии. В настоящее время выделяются 2 эндотипа БА – с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового – не-Т2-БА. Т2-БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением в слизистой дыхательных путей, которое формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля IL-4, -5, -13. IL-4 участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, тогда как IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе Т2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз. И IL-4, и IL-13 также участвуют в миграции эозинофилов в ткани за счет стимуляции продукции эотаксина-3 и экспрессии молекул межклеточной адгезии. Функции т. н. родственных цитокинов IL-4 и IL-13 во многом пересекаются / дублируются за счет широкой представленности рецепторов к ним как на клетках иммунной системы, так и на эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах. IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов. В основе аллергической, аспириновой БА и БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-Т2-воспаление. Большая часть больных ТБА с эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей относится к Т2-эндотипу БА, биомаркерами которого могут быть эозинофилы крови и мокроты, оксид азота в выдыхаемом воздухе, периостин, IgE. Для определения прогноза ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой Т2-БА наиболее целесообразно определение комплекса биомаркеров. При Т2-БА наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у лиц с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 в 1 мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влияет на эффективность дупилумаба.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
4. GINA 2018. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> [Accessed: March 6, 2019].
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93.
6. Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова.* 2001; (1). Доступно на: <https://medi.ru/info/6513/> [Дата обращения: 06.03.19].
7. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач.* 2015; (4): 20–23.
8. Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (6): 51–55.
9. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
10. O'Byrne P.M., Naji N., Gauvreau G.M. Severe asthma: future treatments. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 706–711. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x.
11. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
12. Miller M.K., Lee J.H., Miller D.P., Wenzel S.E. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 481–489. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
13. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 452–456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Доступно на: <http://pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 16.03.19].
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.19].
16. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
17. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
18. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
19. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
22. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.
23. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramrathan S. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
24. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
25. Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
27. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
29. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
30. Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W. et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (2, Suppl.): S1–S14. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.029.
31. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (1): 3–14. DOI: 10.4168/air.2017.9.1.3.

32. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
33. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology.* 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
34. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
35. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (6): 570–575. DOI: 10.1097/ACI.000000000000108.
36. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (1): 35–50. DOI: 10.1038/nrd4624.
37. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *J. Immunol.* 2013; 190 (3): 847–848. DOI: 10.4049/jimmunol.1203368.
38. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 175–190. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x
39. Brusselle G., Kips J., Joos G. et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 254–259. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
40. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L. et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (2, Pt 1): L253–L261. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
41. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L. et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (1): 109–117. DOI: 10.1084/jem.183.1.109.
42. Henderson W.R. Jr, Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1086–1095. DOI: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
43. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M. et al. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162 (10): 6233–6237.
44. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z. et al. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990; 62 (3): 457–467.
45. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998; 282 (5397): 2258–2261.
46. Grünig G., Warnock M., Wakil A. et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science.* 1998; 282 (5397): 2261–2263.
47. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z. et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (6): 779–788. DOI: 10.1172/JCI5909.
48. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M. et al. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J. Immunol.* 2000; 165 (1): 108–113. DOI: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
49. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–889. DOI: 10.1038/nm734.
50. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 68–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
51. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
52. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy.* 2002; 57 (10): 907–912.
53. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2017.
54. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017; (4): 3–9.
55. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): pii: 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
56. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
57. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
58. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (26): 2455–2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048.
60. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
61. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
62. Fitzpatrick A.M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 335–340. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
63. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
64. Smith A.D., Cowan J.O., Brasset K.P. et al. Exhaled nitric oxide: A predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 453–459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
65. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

Поступила 15.04.19

References

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
4. GINA 2018. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> [Accessed: March 6, 2019].
5. Arkhipov V.V., Grigor'yeva E.V., Gavrishina E.V. [Asthma control in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93 (in Russian).
6. Kharitons M.A., Ramazanova K.A. [Current view on treatment of bronchial asthma]. *Terra Medika Nova.* 2001; (1). Available at: <https://medi.ru/info/6513/> [Accessed: March 6, 2019] (in Russian).
7. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. [Clinical phenotypes of asthma in adolescents, diagnostic and therapeutic problems]. *Lechashchiy vrach.* 2015; (4): 20–23 (in Russian).
8. Kulichenko T.V. [Omalizumab for children with bronchial asthma: indications]. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2007; 4 (6): 51–55 (in Russian).
9. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
10. O'Byrne P.M., Naji N., Gauvreau G.M. Severe asthma: future treatments. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 706–711. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x.
11. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
12. Miller M.K., Lee J.H., Miller D.P., Wenzel S.E. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 481–489. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
13. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 452–456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
14. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow: Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed 16.03.19] (in Russian).
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.19].
16. Nenashva N.M. [Bronchial asthma. A state-of-art]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
17. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
18. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
19. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
22. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V. et al. [Severe asthma: description of patients in clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
23. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramrathan S. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
24. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
25. Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
27. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
29. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
30. Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W. et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (2, Suppl.): S1–S14. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.029.
31. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (1): 3–14. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.1.3.
32. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMr1608969.

33. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
34. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
35. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (6): 570–575. DOI: 10.1097/ACI.000000000000108.
36. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (1): 35–50. DOI: 10.1038/nrd4624.
37. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *J. Immunol.* 2013; 190 (3): 847–848. DOI: 10.4049/jimmunol.1203368.
38. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 175–190. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x
39. Brusselle G., Kips J., Joos G. et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 254–259. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
40. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L. et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (2, Pt 1): L253–L261. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
41. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L. et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (1): 109–117. DOI: 10.1084/jem.183.1.109.
42. Henderson W.R. Jr, Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1086–1095. DOI: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
43. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M. et al. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162 (10): 6233–6237.
44. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z. et al. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990; 62 (3): 457–467.
45. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998; 282 (5397): 2258–2261.
46. Grünig G., Warnock M., Wakil A. et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998; 282 (5397): 2261–2263.
47. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z. et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (6): 779–788. DOI: 10.1172/JCI5909.
48. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M. et al. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J. Immunol.* 2000; 165 (1): 108–113. DOI: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
49. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–889. DOI: 10.1038/nm734.
50. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine*. 2015; 75 (1): 68–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
51. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
52. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*. 2002; 57 (10): 907–912.
53. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2017.
54. Nenasheva N.M. [A role of biomarkers for diagnosis and treatment of asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (4): 3–9 (in Russian).
55. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): pii: 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
56. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
57. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
58. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (26): 2455–2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048.
60. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
61. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
62. Fitzpatrick A.M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 335–340. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
63. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
64. Smith A.D., Cowan J.O., Brasnet K.P. et al. Exhaled nitric oxide: A predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 453–459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
65. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

Received April 15, 2019