

Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

Г.Р.Сергеева, А.В.Емельянов, Е.В.Лешенкова, А.А.Знахуренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Информация об авторах

Сергеева Галина Раисовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна – ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, представленным разными фенотипами и эндотипами, для диагностики которых используются различные биомаркеры. Частота фенотипов и эндотипов тяжелой БА в реальной клинической практике изучена недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка биомаркеров Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты ($n = 96$; 34 % – мужчины; возраст – 18–78 лет) с тяжелой БА. Исследование функции легких выполнялось методом спирометрии (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания) с оценкой обратимости обструкции. Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и / или уровней специфического иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся при помощи хемилюминисцентного газоанализатора (Logan 4100, Великобритания), уровень общего IgE сыворотки крови определялся методом иммунофлуоресцентного анализа. Контроль над БА и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий Опросника по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ-5) и респираторного вопросника Госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ). Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов пакета прикладных программ Statistica 10. **Результаты.** У подавляющего большинства (93 %) пациентов с тяжелой БА выявлен хотя бы один из критериев Т2-воспаления дыхательных путей (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и / или FeNO ≥ 20 ppb, клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам или потребность в регулярной терапии системными глюкокортикостероидами. Уровни биомаркеров значимо не различались при наличии гормональной зависимости и ее отсутствии. Среди маркеров наиболее часто отмечались аллергия и уровень эозинофилов ≥ 150 кл / мкл. У 72 % больных выявлено одновременное повышение уровня нескольких биомаркеров. **Заключение.** В большинстве случаев тяжелой БА в реальной клинической практике отмечается Т2-эндотип заболевания, при выявлении которого назначается биологическая терапия. Более чем у половины больных установлен перекрест показаний для назначения разных препаратов моноклональных антител к основным цитокинам Т2-воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, биомаркеры, Т2-воспаление.

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 437–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445

Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice

Galina R. Sergeeva, Aleksandr V. Emel'yanov, Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znachurenko

I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

Author information

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Antonina A. Znachurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Abstract

Severe asthma is a heterogeneous disease consisting of several endotypes and phenotypes diagnosed due to different biomarkers. Frequency of different endotypes and phenotypes in real clinical practice needs further investigation. **The aim** of this study was to assess biomarkers of Т2-inflammation in patients with severe asthma in a single secondary care center. **Methods.** We examined 96 adult outpatients (34% male) with severe asthma. Data collected included demographics, smoking history, asthma exacerbations during previous 12 months, medication use, comorbidities. Lung

function tests were assessed by using the Spirograph 2120 (Vitalograph, Great Britain). Blood eosinophils (Eos) were measured by automatic haemo-analyser. Atopic status was determined by positive skin prick-test (> 3 mm) and/or serum specific IgE to common inhalant allergens. Serum total IgE levels were assessed by immunofluorescence assay. FeNO was measured by a chemiluminescence analyzer (Model LR4000; Logan Research, Rochester, UK). Presence of allergy, need for regular oral steroid use, blood Eos ≥ 150 cell/ μ l and FeNO ≥ 20 ppb were considered as markers of T2-driven inflammation. Asthma control and quality of life were assessed by using Russian versions of ACQ-5 and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Statistical analyses were performed with Statistica Ver. 10.0 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** The majority of patients with severe asthma (93%) have at least one or more elevated markers (presence of allergy, need for regular oral steroid use, Eos ≥ 150 cell/ μ l or FeNO ≥ 20 ppb) of T2-inflammation. Biomarkers levels did not differ in non-steroid-dependent and steroid-dependent patients. The most frequent markers were allergy and blood Eos ≥ 150 cell/ μ l. Two or more elevated biomarkers were revealed in 72% of patients. **Conclusion.** The majority of patients with severe asthma in real clinical practice have signs of T2-inflammation. It seems that many severe asthmatics have indications for prescription of biological and can be treated by more than one of monoclonal antibodies against major cytokines of T2-inflammation.

Key words: asthma, biomarkers, T2-inflammation.

For citation: Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 437–445 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445

Бронхиальной астмой (БА) в мире страдают более 300 млн людей, тяжелая форма заболевания отмечается у 5–10 % из них. При тяжелом течении БА больные получают не только высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в совокупности с не менее чем одним контролирующим препаратом, в некоторых случаях требуется постоянный прием системных ГКС (сГКС) [1]. Несмотря на проводимое лечение, у части пациентов с тяжелой БА сохраняются жизнеугрожающие обострения, снижаются функция легких и качество жизни [2].

Тяжелая БА является гетерогенным заболеванием и представлена разными фенотипами и эндотипами (T2 и T1). Предполагается, что T2-эндотип выявляется у 50–80 % больных тяжелой БА. Он характеризуется увеличением уровня определенных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-5, IL-4, IL-13, которые могут продуцироваться как в процессе адаптивных иммунных реакций под действием аллергенов, так и в результате реакций врожденного иммунитета через IL-33, IL-25 и тимический стромальный лимфопоэтин [1, 3]. T2-воспаление дыхательных путей, как правило, характеризуется уровнем эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл и / или мокроты ≥ 2 %, повышением концентрации оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO ≥ 20 ppb) и нередко сопровождается развитием клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам. При T1-эндотипе во многих случаях выявляется повышение уровня нейтрофилов мокроты.

Изучение маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА имеет большое практическое значение, поскольку в настоящее время для клинического применения зарегистрированы различные по показаниям для назначения иммунобиологические препараты. Вместе с тем частота фенотипов и эндотипов тяжелой БА в реальной клинической практике изучена пока недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка биомаркеров T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА в условиях специализированного центра.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации с января 2018 г. по январь 2020 г. прове-

дено одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование, в которое включались взрослые пациенты с тяжелой БА ($n = 96$). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол от 12.02.20 № 2). Получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях (аллергический ринит, хронический синусит с полипозом или без такового, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях БА (ухудшение симптомов, при котором потребовалось незапланированное обращение за медицинской помощью, госпитализация и / или курс сГКС > 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивался эффект от проводимой терапии БА, в схему которой были включены иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сГКС. Дозы иГКС рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], сГКС – в пересчете на преднизолон (мг). Пациенты не получали биологические препараты в течение последних 12 мес.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие БА тяжелого течения [2];
- возраст пациента 18 лет и старше;
- продолжительность БА ≥ 1 года;
- корректное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- БА легкой и средней тяжести;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, в т. ч. потребность в приеме сГКС вследствие других заболеваний, кроме БА;

- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- любое ухудшение БА, при котором потребовалось изменение терапии, применение оральных или парентеральных форм ГКС и / или депо-инъекций ГКС за 30 дней до оценки уровня маркеров;
- перенесенная в течение последних 30 дней вирусная или бактериальная инфекция;
- отказ больного от участия в исследовании.

Больные, постоянно принимавшие пероральные ГКС (≥ 6 мес. в году), были включены в группу гормонозависимой (ГЗ) БА, а пациенты, не получавшие регулярно эти препараты, – в группу гормоннезависимой (ГНЗ) тяжелой БА. У всех обследованных выполнялась спирометрия с оценкой обратимости обструкции и соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определялся индекс массы тела (ИМТ). Качество жизни пациентов и уровень контроля над БА исследовались при помощи русскоязычных версий теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ).

Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены) осуществлялась с помощью тестов уколом (размер волдыря > 3 мм) и / или уровня специфического иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови ($> 0,35$ kU / л; *Phadia AB*, Швеция). Концентрация общего IgE сыворотки

крови изучалась методом иммунофлюоресцентного анализа. Количество эозинофилов периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного общества на хемилюминесцентном газоанализаторе (*Logan-4100*, Великобритания). Для оценки приверженности лечению у пациентов с ГЗ тяжелой БА ($n = 15$) определялся уровень утреннего кортизола сыворотки крови методом твердофазного хемилюминесцентного ферментного анализа. Повышенными маркерами считался уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb [1], а также уровень общего IgE ≥ 30 МЕ / мл [4].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica Ver. 10.0* (*StatSoft, Inc.*, США).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных ($n = 96$) представлена в табл. 1. Большинство пациентов (65 %) были женского пола, у 72 % из них отмечен аллергический генез заболевания и анамнез курения (58 % курили ранее или курят в настоящее время). Наиболее частым (62 %) ингаляционным аллергеном являлись клещи домашней пыли. У большинства (70 %) установлены сопутствующий аллер-

Таблица 1
Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Table 1
Characteristics of patients with severe asthma

Показатель	Все пациенты с тяжелой БА $n = 96$	ГНЗ тяжелая БА		p_{1-2}
		$n = 81$	$n = 15$	
		1	2	
Женский пол, n (%)	63 (65)	55 (68)	8 (53)	0,375
ИМТ, кг / м ²	26,8 (23,2–31,6)	28,1 (24,1–31,9)	24,9 (22,8–26,8)	0,074
Возраст, годы	57 (46–62)	58 (48–63)	48 (44–60)	0,102
Длительность БА, годы	12 (5–25)	13 (5–24)	11 (6–31)	0,546
Начало БА, n (%):				
• раннее (до 12 лет)	11 (12)	7 (9)	5 (33)	0,020
• позднее (≥ 40 лет)	57 (59)	49 (60)	8 (53)	0,776
Атопия, n (%)	69 (72)	58 (72)	11 (73)	0,999
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	59 (62)	48 (60)	11 (73)	0,393
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	42 (44)	36 (45)	6 (40)	0,785
Пыльцевая сенсибилизация, n (%)	26 (27)	21 (26)	5 (33)	0,541
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (8)	5 (6)	3 (20)	0,107
Полисенсибилизация (сенсибилизация к ≥ 3 неродственным аллергенам), n (%)	31 (33)	25 (31)	6 (40)	0,552
Наследственность, отягощенная по атопии, n (%)	55 (58)	49 (61)	6 (43)	0,164
Аспириновая БА, n (%)	10 (10)	4 (5)	6 (40)	0,001

Продолжение табл. 1 см. на стр. 440

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 439

Статус курения, n (%):				
• курят в настоящее время	25 (26)	21 (26)	4 (27)	0,999
• курили ранее	31 (32)	27 (33)	4 (27)	0,768
Индекс курящего человека, пачко-лет	27 (10–40)	25 (10–40)	30 (10–33)	0,958
Вредные условия на производстве, n (%)	26 (28)	22 (27)	4 (29)	0,999
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	54 (56)	43 (53)	11 (71)	0,169
Сопутствующая ХОБЛ, n (%)	29 (30)	24 (30)	5 (33)	0,767
Аллергический ринит, n (%)	67 (70)	56 (69)	11 (73)	0,999
Хронический риносинусит, n (%):				
• с полипозом	16 (17)	11 (13)	6 (40)	0,024
• без полипоза	32 (33)	26 (32)	6 (40)	0,562
Число больных, перенесших обострения БА в течение предшествующего года, n (%)	94 (98)	79 (98)	15 (100)	0,999
Число обострений, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	3,0 (1,0–3,0)	0,031
Число обострений, требующих назначения сГКС, n	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,022
Обострения, требующие госпитализации, n	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	2,0 (0,0–2,0)	0,008*
ОФВ ₁ , % _{доп.}	51 (43–59)	52 (44–59)	46 (35–58)	0,245
Положительный бронходилатационный тест, n (%)	64 (67)	55 (68)	9 (60)	0,562
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 после пробы с бронхолитическим препаратом, n (%)	78 (81)	66 (81)	12 (80)	0,999
Оценка по АСQ-5, баллы:				
• в среднем	2,54 (2,0–3,2)	2,57 (2,0–3,0)	2,50 (2,2–3,8)	0,341
• ≥ 1,5, n (%)	80 (83)	68 (84)	12 (80)	0,711
Общий балл по SGRQ	45 (30–58)	43 (30–55)	57 (41–74)	0,030
иГКС, суточная доза (мкг по БДП)	1 000 (1 000–2 000)	1 000 (1 000–1 500)	2 000 (1 000–2 000)	0,001
иГКС / ДДБА, n (%)	92 (96)	77 (95)	15 (100)	0,999
иГКС / ДДБА / ДДАХП, n (%)	40 (42)	27 (33)	13 (87)	0,0003
Получавшие антагонисты лейкотриеновых рецепторов, n (%)	12 (13)	9 (11)	3 (20)	0,3931
Биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) ≥ 12 мес. назад, n (%)				
	44 (46)	33 (41)	11 (73)	0,025
Суточная доза сГКС, мг преднизолона	10,0 (10,0–20,0)	–	10,0 (10,0–20,0)	–
Длительность приема сГКС, годы	5,0 (3,0–8,0)	–	5,0 (3,0–8,0)	–

Примечание: ГЗ – гормонозависимая; ГНЗ – гормононезависимая; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; сГКС – системные, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; АСQ (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия; БДП – беклометазона дипропионат; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна–Уитни (для количественных данных) и χ²-тест (для качественных данных).

Note: quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1–Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile; qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (%). The normality of the distribution of features was determined using the Kolmogorov–Smirnov method. In the comparative analysis of the groups, the non-parametric Mann–Whitney tests (for quantitative data) and the χ²-test (for qualitative data) were used.

гический ринит и хронический риносинусит с полипами или без таковых (50 %). У 29 (30 %) пациентов отмечена сопутствующая ХОБЛ.

У пациентов с тяжелой БА выявлен низкий уровень ОФВ₁ (медиана – 51 %_{доп.}), у 81 % отмечена фиксированная обструкция дыхательных путей (постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7). У 64 (67 %) больных отмечена положительная проба с бронхолитическим препаратом (прирост ОФВ₁ – 12 % и ≥ 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола).

Все пациенты получали высокие дозы иГКС (в среднем 1 323 мкг по БДП), у 15 (16 %) больных ГЗ БА регулярно использовались пероральные сГКС. Биологическая терапия какими-либо препаратами моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) за ≥ 12 мес. до включения в исследование проводилась у 44 (46 %) пациентов; 98 % больных, несмотря на проводимую терапию, в течение предшествующего года перенес-

ли в среднем 2 обострения БА, у 56 % установлена стойкая утрата трудоспособности.

У больных ГЗ тяжелой БА чаще, чем у не принимающих таблетированные ГКС (см. табл. 1), встречалось раннее начало заболевания, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и полипозный риносинусит. В этой группе отмечались большее число обострений в течение предшествующего года, низкое качество жизни, более высокая доза иГКС и чаще применялась тройная терапия (иГКС / ДДБА / ДДАХП), а ранее (за 12 мес. до включения в исследование) проводилась биологическая терапия.

Не выявлено различий по полу, возрасту, длительности БА и частоте позднего начала заболевания (в возрасте 40 лет и старше), частоте атопии и спектру сенсibilизации к распространенным ингаляционным аллергенам, распространенности курения и вредных условий производства, частоте сочетания с ХОБЛ и доли инвалидизированных пациентов между больными с ГЗ и ГНЗ тяжелой БА. В обеих

Таблица 2
 Маркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
 Table 2
 Biomarkers of airway inflammation in patients with severe asthma

Показатель	Все пациенты с тяжелой БА n = 96	ГНЗ тяжелая БА		p ₁₋₂
		n = 81	n = 15	
		1	2	
Общий IgE, МЕ / мл	164 (64–357)	162 (61–411)	179 (82–229)	0,528
Число пациентов, уровень общего IgE у которых составил, n (%):				
• ≥ 100 МЕ / мл	61 (64)	52 (64)	9 (60)	0,776
• ≥ 30 МЕ / мл	79 (82)	67 (83)	12 (80)	0,726
Уровень эозинофилов, кл. / мкл	256 (129–561)	246 (128–450)	370 (129–660)	0,496
Число пациентов, уровень эозинофилов у которых составил, n (%):				
• ≥ 400 кл. / мкл	31 (32)	24 (30)	7 (47)	0,234
• ≥ 300 кл. / мкл	45 (47)	37 (46)	8 (53)	0,779
• ≥ 150 кл. / мкл	67 (70)	57 (70)	10 (67)	0,767
FeNO, ppb	18 (10–39)	18 (10–40)	18 (10–36)	0,946
Число больных, уровень FeNO у которых составил, n (%):				
• ≥ 50 ppb	17 (18)	15 (19)	2 (13)	0,999
• ≥ 25 ppb	37 (39)	31 (38)	6 (40)	0,999
• ≥ 20 ppb	43 (45)	37 (46)	6 (40)	0,782

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль.
 Note: quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1-Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile.

группах определялись сопоставимо низкие показатели легочной функции и значительная доля пациентов с неконтролируемым течением БА (средний показатель АСQ-5 ≥ 1,5 балла).

Уровень изучаемых маркеров и число больных, у которых отмечено его повышение, представлены в табл. 2.

У подавляющего числа (93 %) из наблюдаемых больных имелись ≥ 1 критерия Т2-воспаления, при

этом наиболее часто отмечались повышенная гиперчувствительность к аллергенам и количество эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл. Не выявлено достоверных различий между частотой маркеров у пациентов в зависимости от приема таблетированных ГКС (рис. 1). Комбинации повышенных биомаркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА представлены на рис. 2.

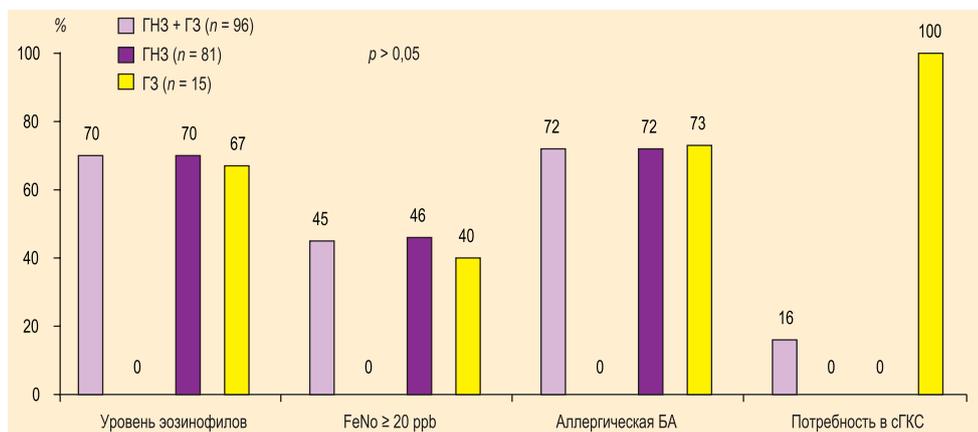


Рис. 1. Частота маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; %
 Figure 1. Frequency of T2-airway inflammation markers in patients with severe asthma, %

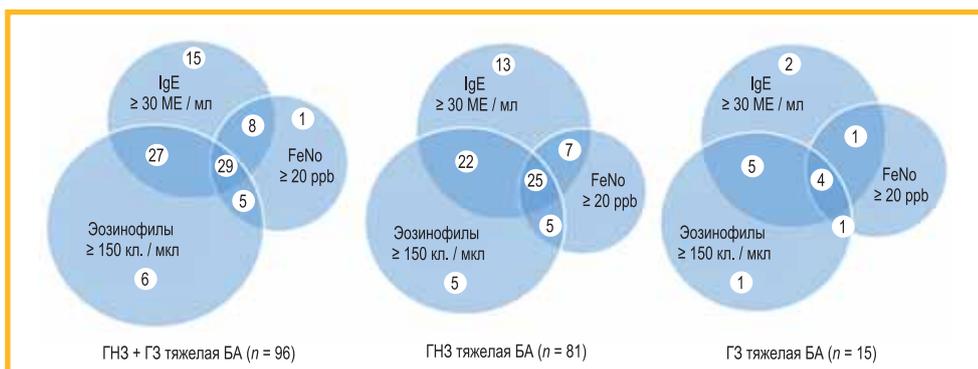


Рис. 2. Комбинации повышенных биомаркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
 Примечание: БА – бронхиальная астма; ГЗ – гормонозависимая, ГНЗ – гормоннезависимая бронхиальная астма; в белых кружках – число пациентов.
 Figure 2. Combinations of elevated biomarkers of eosinophilic airways inflammation in patients with severe asthma
 Note: in white circles – number of patients.

У 29 (30 %) больных отмечено одновременное повышение уровня 3 маркеров (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb, общий IgE ≥ 30 МЕ / мл), у 40 (42 %) – 2 повышенных маркера Т2-воспаления. Наиболее частой комбинацией, выявленной у 27 (28 %) больных, явилось сочетание уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. У 8 (8 %) пациентов ($p < 0,05$) отмечено одновременно повышение общего IgE ≥ 30 МЕ / мл и FeNO ≥ 20 ppb. Реже встречалось сочетание повышения FeNO ≥ 20 ppb и уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, отмеченное у 5 (5 %) больных ($p < 0,01$) относительно уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. Только 1 повышенный маркер (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и / или FeNO ≥ 20 ppb, или общий IgE ≥ 30 МЕ / мл) выявлен в 22 (23 %) случаях. Чаще других единственным маркером был общий IgE ≥ 30 МЕ / мл, который встретился у 15 (16 %) больных. Изолированное повышение уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл отмечено у 6 (6 %) пациентов ($p > 0,05$), а уровня FeNO ≥ 20 ppb – у 1 пациента ($p < 0,05$) по сравнению с частотой общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. Не выявлено значимых различий между частотой комбинаций маркеров в зависимости от приема сГКС (см. рис. 2). У 69 (72 %) пациентов отмечено ≥ 2 повышенных маркеров Т2-воспаления дыхательных путей.

Обсуждение

Тяжелая БА гетерогенна и представлена несколькими различными фенотипами и эндотипами [4–8]. В практической работе встречается значительное число пациентов, которые в силу разных причин не включались в клинические исследования (курильщики без обратимой обструкции с сопутствующими заболеваниями и т. д.). В данной работе в условиях реальной практики оценивались уровни биомаркеров Т2-воспаления и определялась доля пациентов с тяжелой БА, которым может быть назначена биологическая терапия.

Характеристика обследованных по большинству показателей согласуется с данными национального и международных регистров [9–11]. Среди больных выявлена значительная часть активно курящих (26 %) что существенно выше, чем у пациентов в странах Европы (0–9,5) [10]. Отмечены более низкие показатели функции легких (медиана ОФВ₁ – 51 %_{долж.}) [9–11]. Возможно, последнее можно объяснить более высокой частотой курения, сочетанием БА с ХОБЛ (30 % больных), а также поздним назначением регулярной терапии у части пациентов.

Средняя суточная доза иГКС составила 1 323 мкг по БДП – ниже, чем в других странах [10, 11]. Частота ГЗ БА в выборке была ниже (16 %), чем в регистрах других стран (17–71 %) [10, 11]. Средняя суточная доза в расчете по преднизолону составила 12,8 мг и примерно соответствовала таковой у больных в европейских странах [10].

Биомаркеры при тяжелой БА используются для диагностики Т2-воспаления, предсказания эффективности иГКС и биологической терапии, прогнозирования риска обострений и снижения легочной функции. Диагностическими маркерами Т2-эндотипа являются общий IgE сыворотки крови, эозинофилия крови и мокроты, уровень FeNO [12–16].

В настоящем исследовании оценивались уровни маркеров не ранее чем через 30 дней после очередного тяжелого обострения в связи с тем, что они возвращаются к своим обычным значениям примерно через 1 мес. [17]. Биологическую терапию часть пациентов получали ранее, но она отменялась не менее чем за 1 год до включения в исследование и не оказала влияния на изучаемые показатели.

У обследованных больных уровень общего IgE (медиана) составил 164 МЕ / мл, а доля пациентов с общим IgE ≥ 30 МЕ / мл – 82 %. Медиана уровня эозинофилов составила 256 кл. / мкл, а доли пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл. / мкл – 70 и 47 % соответственно. Эти результаты сопоставимы с данными российского и международных регистров [9–11].

Медиана FeNO 18 ppb и число пациентов с FeNO ≥ 25 ppb (39 %) и ≥ 50 ppb (18 %) были ниже, чем в российском и европейском регистрах [9–11], что, вероятно, связано с большей частотой активного курения и сопутствующей ХОБЛ у российских пациентов.

Обращает на себя внимание факт, что уровни исследованных маркеров (общий IgE, эозинофилия, FeNO) при сходной частоте курения и сопутствующей ХОБЛ не различались при ГЗ и ГНЗ тяжелой БА. Причины этого неясны. Возможно, это связано с локальным синтезом IgE, соотношением субпопуляций эозинофилов с отличающимися свойствами (воспалительные и резидентные) в дыхательных путях [18, 19]. Другой причиной может быть низкая комплаентность больных приему таблетированных ГКС, однако это маловероятно, т. к. прием этих препаратов подтверждался снижением уровня кортизола в сыворотке крови.

Следует отметить, что сохраняющиеся повышенными уровни эозинофилов, FeNO, несмотря на прием иГКС и сГКС, неоднократно были описаны ранее [20] и в числе прочих являлись критериями включения в некоторые клинические исследования по применению биологических препаратов у пациентов с ГЗ тяжелой БА.

У 93 % обследованных выявлен Т2-эндотип, что подтверждает его высокую частоту у больных тяжелой БА [1, 3, 8–11, 20–22]. Практически важно, что наиболее частыми диагностическими маркерами эндотипа являются клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам и уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл. Интересно, что у 72 % обследованных оказались одновременно повышены несколько маркеров Т2-воспаления дыхательных путей (см. рис. 2). Вероятно, это обусловлено общностью механизмов регуляции продукции IgE (IL-4, -13), эозинофилов (IL-5, -4, -13) и синтеза FeNO (IL-4, -13) [23, 24].

Таблица 3
Показания к назначению биологических препаратов у больных бронхиальной астмой; n (%)
Table 3
Indications for biologic treatment in patients with asthma; n (%)

Препарат	Показания к применению [4]	Число пациентов, соответствующих критериям выбора
Омализумаб (анти-IgE)	Тяжелая аллергическая БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени IV (GINA). Комментарии: наличие клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов / обострений БА; уровень общего IgE (30–1 500 МЕ / мл) и масса тела пациента находятся в рамках возможного режима дозирования; умеренная эозинофилия крови	48 (50)
Меполизумаб (анти-IL-5)	Тяжелая эозинофильная БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл. / мкл на момент начала терапии или ≥ 300 кл. / мкл, наблюдаемые в течение предыдущих 12 мес.) и обострения в анамнезе	44 (46)
Реслизумаб (анти-IL-5)	Тяжелая БА с эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 400 кл. / мкл)	31 (32)
Бенрализумаб (анти-IL-5-рецептор)	Тяжелая БА с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл)	44 (46)
Дупилумаб (анти-IL-4 / IL-13-рецептор)	Эозинофильный фенотип БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл. / мкл) или гормонозависимая БА (независимо от числа эозинофилов в периферической крови)	71 (74)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по профилактике и лечению бронхиальной астмы.

На основании клинических данных и уровней маркеров Т2-эндотипа проанализированы показания для назначения биологических препаратов у обследованных пациентов (табл. 3) [4]. У 81 (84 %) обследованного пациента установлены предпосылки для назначения моноклональных антител. Любой из зарегистрированных препаратов биологической терапии мог быть назначен 13 (16 %) пациентам. Показания к назначению одного из 4 препаратов (меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб, омализумаб или реслизумаб) отмечены у 28 (35 %). В 1 (1,2 %) случае можно было выбирать из 3 препаратов (меполизумаб, бенрализумаб или дупилумаб), у 15 (19 %) – из 2 (омализумаб или дупилумаб). У 22 (27 %) больных выявлены показания для назначения только 1 препарата (у 10 пациентов – омализумаб, у 12 – дупилумаб). Таким образом, > 1 препарата в качестве стартового (перекрест показаний) могли бы получать 59 (61 %) больных тяжелой БА, что, вероятно, является отражением сочетания различных фенотипов. Известно, например, что частота одновременно выявляемой аллергической и эозинофильной БА может достигать 68 %, если ориентироваться на уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл [25].

По результатам наблюдательного когортного исследования IDEAL [22] с участием пациентов ($n = 670$) с тяжелой БА и перекрестом показаний из 6 стран (Австралия, Канада, Франция, Германия, Великобритания и США) показано, что 20 % больных могла быть назначена терапия меполизумабом, 5 % – реслизумабом и 31–41 % (в зависимости от содержания инструкции препарата в разных странах) – омализумабом. Среди больных, подходящих для лечения меполизумабом, примерно $\frac{1}{3}$ могли получать и омализумаб; среди пациентов-кандидатов для лечения омализумабом от 35 до 73 % могли получать меполизумаб. Возможность назначения реслизумаба составила 18 % среди пациентов, подходящих для терапии меполизумабом, и 11–14 % – среди больных, у которых планировалось лечение омализумабом. Отмечено, что 65–76 % больных не соответствовали критериям назначения ни одного

из биологических препаратов. Вероятно, основные отличия от полученных результатов связаны с популяцией пациентов в исследовании IDEAL. У включенных в него больных отмечено меньше обострений за предшествующие 12 мес. (в среднем 1,2), более низкое содержание эозинофилов крови (в среднем 186 кл. / мкл), более высокие показатели функции легких (средний ОФВ₁ – 69 %_{долж.}) и лучший контроль над БА (средний показатель ACQ-5 – 2,08 балла).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у значительного числа пациентов с тяжелой БА имеются показания для назначения нескольких биологических препаратов. Их выбор должен осуществляться на основании анализа особенностей клинической картины заболевания (возраст начала болезни, сопутствующие заболевания и др.) и уровня маркеров Т2-воспаления. Частота перекрестов последних, вероятно, является одним из объяснений возможности перевода пациентов с одного препарата на другой при отсутствии клинического эффекта стартовой терапии [26, 27]. Следует отметить, что маркеры воспаления в ряде случаев позволяют прогнозировать эффективность терапии. Так, FeNO позволяет выявить лиц, у которых будут эффективны и ГКС, терапия анти-IgE, анти-IL-4, -13. Он используется для мониторинга течения БА и выявления пациентов с низкой приверженностью лечению [13, 14]. Показатели уровня эозинофилов крови помогают выделить больных с наилучшим ответом на анти-IL-5, -4, -13 и анти-IgE-терапию и мониторировать их состояние в ходе лечения биологическими препаратами [13].

Заключение

Таким образом, у подавляющего большинства (93 %) пациентов с тяжелой БА установлен Т2-эндотип заболевания, наиболее частыми маркерами наличия которого являются клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам и уровень эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл. Концент-

рации и профиль повышенных биомаркеров у больных значимо не различались в зависимости от постоянного лечения таблетированными ГКС. Критериям назначения биологической терапии соответствовали 86 % пациентов с тяжелой БА. В 61 % случаев отмечен перекрест показаний для назначения разных препаратов. С целью выявления предикторов и наиболее эффективного и безопасного лечения каждого конкретного больного необходимы дальнейшие исследования и длительные наблюдения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Updated 2020. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: June 20, 2020].
- 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.
- de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
- Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пересмотр 2019. Доступно на: <https://spulmo.ru> [Дата обращения: 20.06.20].
- Федосеев Г.Б., Успенская Е.П., Коровина О.В. Клинико-этиопатогенетические варианты бронхиальной астмы: диагностика и лечение. *Проблемы пульмонологии.* 1980; 8: 275.
- Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
- Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Nenasheva N., Belevsky A., Kravchenko N. et al. Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA4261. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4261.
- van Bragt J.J.M.N., Adcock I.M., Bel E.H. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
- Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide. Data from the International Severe Asthma Registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
- 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.
- Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (2): 148–160. DOI: 10.1111/cea.12881.
- 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.
- Malinovschi A., Janson C., Borres M., Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1301–1308.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.044.
- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- Busby J., Holweg C.T.J., Chai A. et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax.* 2019; 74 (8): 806–809. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212709.
- Mesnil C., Raulier S., Paulissen G. et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (9): 3279–3295. DOI: 10.1172/JCI85664.
- Januskevicius A., Jurkeviciute E., Janulaityte I. et al. Blood eosinophils subtypes and their survivability in asthma patients. *Cells.* 2020; 9 (5): 1248. DOI: 10.3390/cells9051248.
- Peters M.C., Kerr Sh., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 104–113.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015; (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.
- Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *J. Asthma.* 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
- Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (5): 271–282. DOI: 10.1038/nri3831.
- Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. DOI: 10.4168/aaair.2020.12.1.24.
- Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027.
- Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
- Pérez de Llano L.A.P., Cosío B.G., Domingo C. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2277–2283.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.017.

Поступила 29.06.20

References

1. Global Initiative for Asthma. Updated 2020. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: June 20, 2020].
2. 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.
3. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
4. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Updated 2019. Available at: <https://spulmo.ru> [Accessed: June 20, 2020] (in Russian).
5. Fedoseev G.B., Uspenskaya E.P., Korovina O.V. [Clinical and etiopathogenetic variants of bronchial asthma: diagnosis and treatment]. *Problemy pul'monologii.* 1980; 8: 275 (in Russian).
6. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
7. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
8. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
9. Nenasheva N., Belevsky A., Kravchenko N. et al. Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA4261. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4261.
10. van Bragt J.J.M.N., Adcock I.M., Bel E.H. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
11. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide. Data from the International Severe Asthma Registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
12. 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.
13. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (2): 148–160. DOI: 10.1111/cea.12881.
14. 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.
15. Malinovschi A., Janson C., Borres M., Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1301–1308.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.044.
16. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
17. Busby J., Holweg C.T.J., Chai A. et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax.* 2019; 74 (8): 806–809. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212709.
18. Mesnil C., Raulier S., Paulissen G. et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (9): 3279–3295. DOI: 10.1172/JCI85664.
19. Januskevicius A., Jurkeviciute E., Janulaityte I. et al. Blood eosinophils subtypes and their survivability in asthma patients. *Cells.* 2020; 9 (5): 1248. DOI: 10.3390/cells9051248.
20. Peters M.C., Kerr Sh., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 104–113.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009.
21. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. [Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
22. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *J. Asthma.* 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
23. Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (5): 271–282. DOI: 10.1038/nri3831.
24. Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. DOI: 10.4168/aair.2020.12.1.24.
25. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027.
26. Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
27. Pérez de Llano L.A.P., Cosío B.G., Domingo C. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2277–2283.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.017.

Received: June 29, 2020