

2.2. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы

Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева

2.2. Asthma: pathogenesis and phenotypes

Natal'ya M. Nenasheva, Natalia G. Astafieva

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием нижних дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Исследования последних лет, касающиеся эпидемиологии, естественной истории развития заболевания, патогенеза, наглядно продемонстрировали гетерогенность БА, которая проявляется разными клиническими и патобиологическими фенотипами заболевания. Умение распознать эти фенотипы БА, а также понимание молекулярно-биологических различий между ними имеет решающее значение для существующих методов лечения и разработки новых терапевтических стратегий, которые будут эффективны для пациентов с различными фенотипами заболевания.

Эпидемиология

БА — одно из наиболее распространенных заболеваний человека, известное уже более 3 000 лет. По имеющимся оценкам, в 2019 г. число пациентов с БА составило 262 млн человек, а смертность от этой патологии достигла 461 тыс. случаев [1]. Особенно резкий рост заболеваемости БА произошел во 2-й пол. прошлого века, с начала 1960-х гг. Крупные международные эпидемиологические исследования БА на основе стандартизованных методик-вопросников ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood* — Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии у детей) и ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey* — Европейское общество охраны респираторного здоровья), выполненные в период 1996—1997 гг., позволили обобщить данные о распространенности БА среди детей в 56 и взрослых — в 22 странах [2, 3]. В возрастной группе 13—14 летних распространенность симптомов БА варьировалась от 2,1—4,4% в Албании, Китае, Греции, Грузии, Индонезии, Румынии и России до 29,1—32,2% (более чем в 15 раз выше) в Австралии, Новой Зеландии, Республике Ирландия и Великобритании. Другие страны с низкой распространенностью симптомов БА были отмечены в основном в Азии, Северной Африке, Восточной Европе и Восточном Средиземноморье. В государствах Юго-Восточной Азии, Северной и Латинской Америки распространенность БА была высокой. Тенденции распространенности

симптомов БА у детей в возрасте 6—7 лет были такими же, как и у более старших, с преобладанием свистящего дыхания и колебаниями в разных странах от 4,1 до 32,1% [2]. Спустя 5—10 лет было проведено аналогичное исследование, получившее название ISAAC III и охватившее детей 13—14 лет из 56 стран и 6—7 лет — из 37. Ключевой целью этой работы стала оценка изменений в распространенности заболевания на протяжении времени [4]. В целом отмечался лишь небольшой рост распространенности БА с 13,2 до 13,7% у 13—14-летних и с 11,1 до 11,6% — у 6—7-летних детей [4].

Различия в распространенности симптомов, выявленные в исследовании ISAAC I, несколько сгладились. Возможно, это следствие урбанизации и внедрения «западного» образа жизни в развивающихся странах, что подтверждает «гигиеническую» гипотезу, объясняющую рост БА и других аллергических заболеваний за последние 50 лет. В настоящее время завершена фаза I исследования GAN (*Global Asthma Network*), в котором приняли участие более 450 тыс. детей (в возрасте 6—7 лет) или подростков (13—14 лет), а также их родителей или опекунов в 63 центрах из 25 стран, включая Россию (1 центр в Тюмени), за период 2015—2020 г. [5]. Сравнение с предыдущими исследованиями ISAAC с использованием тех же методов в тех же центрах из 14 стран показывает, что распространенность и тяжесть симптомов БА среди детей и подростков в среднем мало изменились с начала 2000-х гг. Текущая распространенность симптомов у подростков (13—14 лет) и детей (6—7 лет) составила 11,0 и 9,1% для БА, 13,3 и 7,7% для риноконъюнктивита и 6,4 и 5,9% для экземы/атопического дерматита соответственно. Распространенность БА, диагностированной когда-либо, оценивалась в 10,5 и 7,6%, поллиноза — в 15,2 и 11,1%, atopического дерматита — в 10,6 и 13,4% соответственно в указанных возрастных группах [5].

Исследование ECRHS проводилось в период 1991—1994 гг., его целью являлась международная оценка распространенности БА среди взрослых. Данные по распространенности симптомов заболевания были получены у 138 565 субъектов 20—44 лет из 22 стран, в основном европейских, но также включавших Океанию и Северную Америку [3]. Как

и в ISAAC, в ходе ECRHS была выявлена высокая распространенность зарегистрированных симптомов БА в англоязычных странах, а также в Западной Европе и низкая – в Восточной и Южной Европе [3, 6]. В целом свистящее дыхание отмечалось у 4,1–32% взрослых [3]. Результаты исследования GAN, выполненного во взрослой популяции, были опубликованы в 2022 г. [7]. В проекте участвовали 193 912 взрослых (из них 104 061 женщина; средний возраст – $38,0 \pm 7,5$ года) из 43 центрах в 17 странах, включая РФ (один центр в Тюмени). Общая распространенность текущего свистящего дыхания составила 6,6% (в диапазоне от 0,9 до 32,7%), когда-либо зарегистрированной БА – 4,4% (0,9–29,0%), когда-либо возникавшей сенной лихорадки – 14,4% (2,8–45,7%), экземы / атопического дерматита – 9,9% (1,6–29,5%). Показатели значительно различались как между странами, так и между центрами на территории одной страны.

Результаты эпидемиологических исследований, выполненных в РФ с использованием стандартизованных вопросников ISAAC и единой методологии, убедительно показали высокую распространенность БА в России среди детей как младшего возраста, так и подростков, сопоставимую с общемировыми показателями – в частности, на территории Северо-Восточной Европы. Так, частота текущих признаков БА (свистящее затрудненное дыхание за последние 12 мес.) в популяции школьников 13–14 лет составила в среднем 9,7%, варьируясь в разных регионах более чем в 2 раза [9].

Распространенность БА среди взрослого населения в России позволяют оценить эпидемиологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Иркутске с использованием вопросников ECRHS и по унифицированной методологии [8, 10–12]. Результаты анкетного скрининга показали, что астмоподобные симптомы, в частности свистящее дыхание, отмечают 15–16% российских респондентов. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований по программе ECRHS, согласно которым симптомы БА среди взрослого населения большинства европейских стран выявляются в 12–17%, а их частота ниже в России только по сравнению с такими странами, как Англия, Австралия и Новая Зеландия [13].

В 2010–2011 гг. среди пациентов в возрасте ≥ 18 лет из 12 регионов России (таких городов, как Казань, Красноярск, Кемерово, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов и др.) было проведено эпидемиологическое исследование по международному протоколу GARD (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) [14]. В нем использовался специализированный опросник, который включал пункты, касающиеся симптомов БА, аллергического ринита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Цель заключалась в оценке распространенности симптомов хронических респираторных

заболеваний у респондентов и частоты основных факторов риска для хронических респираторных заболеваний в России. Спирометрическое исследование выполнялось у респондентов с подозрением на наличие хронического респираторного заболевания. В ходе работы было получено 7 164 заполненных анкеты (средний возраст респондентов – 43,4 года; 57,2% женщин). Распространенность симптомов БА составила 25,7%, аллергического ринита – 18,2%, хронического бронхита – 8,6%. На основании самооценки респондентов у 6,9% регистрировалась БА, у 6,5% отмечался аллергический ринит, у 22,2% – хронический бронхит. По результатам спирометрии распространенность ХОБЛ у пациентов с респираторными симптомами была оценена в 21,8% [14]. Итоги исследования показали: по сравнению с более ранними данными, распространенность хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска в РФ оказалась высокой. Для БА и аллергического ринита распространенность текущих симптомов оказалась выше, чем оцененная по самоощущениям на основании предыдущего диагноза.

Несмотря на то, что показатель распространенности симптомов БА является важным популяционным параметром заболевания, позволяющим проводить сравнительную оценку между отдельными странами и регионами, его недостаточно для полной эпидемиологической характеристики. Дело в том, что астмоподобные симптомы могут быть обусловлены и другими бронхообструктивными заболеваниями, в частности ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией. Такому подходу наиболее полно соответствует известный клинический постулат о том, что «все, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать БА до тех пор, пока не будет доказано обратное» [15]. Поэтому наиболее точно о распространенности БА в изучаемой популяции можно судить по таким показателям, как «текущая» и/или «диагностированная» БА [16]. Собственно, это подтвердило российское исследование GARD, где доля пациентов с диагностированной БА составила 6,9%. Критериями текущей БА в эпидемиологических исследованиях являются: 1) сочетание одного из симптомов БА с бронхиальной гиперреактивностью, подтвержденной в гистаминовом или метахолиновом тесте; 2) сочетание свистящего дыхания с ночными эпизодами БА, или приступами удушья, или приемом противоастматических препаратов.

Во многих странах, включая Россию, частота симптомов персистирующей БА, зафиксированных с помощью вопросников, в 1,5–6,0 раз превышает число диагностированных случаев БА. По данным Российского респираторного общества, эпидемиологические исследования позволяют судить о следующих показателях распространенности заболевания в РФ: 5,6–12,1% среди детей и 5,6–7,3% – среди взрослых. По оценкам экспертов, в России страдают БА ~ 10 млн человек. Однако цифры официальной статистики значительно ниже: по данным

Минздрава, приведенным в статье *Е.В. Быстрицкой* и *Т.Н. Биличенко* [17], в 2019 г. на территории РФ были официально зарегистрированы 1 592 596 больных БА, или 1%. Однако, даже по данным официальной статистики, за период с 2014 по 2019 г. в России отмечалось увеличение первичной заболеваемости всего населения БА на 12,2 % и общей заболеваемости БА — на 11,4% [17]. Наиболее высокие показатели общей заболеваемости БА всего населения России в период 2014–2019 гг. были зарегистрированы в Приволжском, Северо-Западном, Уральском и Сибирском федеральных округах. Среди детей в возрасте 15–17 лет общая заболеваемость БА была выше, чем среди детей в возрасте 0–14 лет и взрослых, но сохранялась на одном уровне в 2014 и 2019 г., а среди детского населения 0–14 лет отмечено снижение общей заболеваемости [17]. Безусловно, эти показатели не отражают истинного уровня распространенности БА в России, так как статистическая оценка заболеваемости базируется на показателях, определенных на основе обращаемости населения за медицинской помощью. По-прежнему существует проблема плохой осведомленности населения о симптомах БА и низкого уровня выявляемости заболевания врачами общей практики в учреждениях первичной медицинской помощи. Одной из причин гиподиагностики данного заболевания является недооценка легких и редких эпизодов, что приводит к поздней постановке диагноза, когда имеет место уже среднетяжелое или тяжелое течение. Как показывает практика, среди пациентов поликлиник преобладает среднетяжелая и тяжелая БА (до 90%). Однако в структуре заболевания легкая форма занимает ведущее место, на нее приходится от 50 до 75% случаев [18, 19]. У таких пациентов своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование БА, а знание распространенности заболевания в популяции позволяет определить потребность в медицинских ресурсах, рационально спланировать использование лекарственных средств и провести экономическое обоснование затрат.

Причины роста распространенности и факторы риска бронхиальной астмы

Существует несколько причин, объясняющих рост заболеваемости БА в последние 50 лет (табл. 1). Высокая распространенность БА в экономически развитых западных странах, по сравнению с разви-

вающимися, чаще всего объясняется т. н. *гигиенической гипотезой*, предложенной *D.P. Strachan* в 1989 г. [20]. Ее суть в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют иммунный ответ Th1-типа. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (т. н. западный образ жизни) привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону иммунного ответа Th2-типа, который определяет развитие аллергических реакций [21–23]. В поддержку данной концепции свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные защитному эффекту в отношении развития респираторных проявлений аллергии раннего контакта (внутриутробно и/или в раннем детстве) с сельскохозяйственными животными, а также употребление в пищу необработанного молока. Протективный эффект «фермерского образа жизни» связывают с высокой концентрацией эндотоксина из грамотрицательных бактерий и мурамовой кислотой — компонентами протеогликана клеточной стенки бактерий, найденных в жилых помещениях и постельных принадлежностях жителей ферм [24–26]. Маленькие дети, посещающие дошкольные учреждения или имеющие братьев и сестер, чаще контактируют с бактериальными и вирусными агентами, по сравнению со сверстниками, а риск аллергических респираторных заболеваний у них снижен. Подтверждение данной гипотезы было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Германии: среди детей, выросших в Западной Германии, уровень заболеваемости БА и поллинозом был заметно выше, по сравнению с детьми, выросшими в Восточной Германии, хотя последние жили в существенно худших условиях, включающих повышенный уровень поллютантов [27, 28]. Аналогичные различия в распространенности атопии и атопических заболеваний, в т. ч. БА, были получены для населения финской и российской территорий Карелии. Несмотря на одинаковые климатогеографические условия, распространенность атопии, атопических заболеваний и БА была в несколько раз выше среди популяции финской Карелии, по сравнению с российской ее частью [29]. Примечательно, что в исследовании, проведенном в 2007 г. — спустя 10 лет, эти различия сохранились [30].

Таблица 1. Причины роста распространенности бронхиальной астмы

Прямые	Косвенные
<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение контактов с бактериальными агентами в раннем детстве. • Изменение диеты и ожирение. • Уменьшение физической активности. • Сокращение времени пребывания на свежем воздухе. • Стресс. • Аэрополлютанты 	<ul style="list-style-type: none"> • Совершенствование знаний медицинских работников о бронхиальной астме. • Совершенствование диагностики бронхиальной астмы. • Образование пациентов

У европейских детей из исследований PARSIFAL и GABRIELA, выросших на сельских фермах, распространенность атопии и БА была ниже при повышенном воздействии микробов, чем у не подвергавшихся такому воздействию городских детей [31, 32].

Микрофлора человека

Одна из потенциальных связей между изменениями в гигиене современного человека и аллергическими заболеваниями заключается во влиянии «улучшенной» гигиены на врожденную микробиоту человека и на роль, которую эта микробиота играет в формировании нашей иммунной системы [33–37, 38]. Нарушение регуляции гомеостаза микробиоты или дисбиоз могут вызвать несколько факторов [39], в т. ч. использование антибиотиков в пренатальном или неонатальном периоде, кесарево сечение, потребление матерью диеты с низким содержанием клетчатки или искусственное вскармливание [40]. Дисбактериоз усугубляет течение БА за счет уменьшения количества Тreg-клеток и увеличения числа патологических Т-хелперных клеток Th2 и Th17 [41]. Наиболее часто цитируемым объяснением взаимосвязи БА и микробиоты является то, что раннее воздействие факторов, способствующих Th1-иммунитету, является необходимым, чтобы сдерживать активность Th2-иммунных реакций, характерных для внутриматочной среды и плода, особенно у лиц с отягощенной наследственностью по атопии. Исследования на животных подтверждают эту гипотезу [42–45]. Применение антибактериальных препаратов у мышей в период младенчества приводило к изменению иммунного ответа в сторону преобладания Th2-типа. Систематический обзор и метаанализ исследований по изучению влияния антибактериальных препаратов, применяемых в период младенчества у детей, на дальнейший риск развития синдрома свистящего дыхания и БА показал наличие этой взаимосвязи, по крайней мере, в половине исследований [46]. Популяционное исследование, проведенное в США ($n = 62\,576$), в котором оценили связь между воздействием антибиотиков в течение первого года жизни детей и последующим развитием БА, 3 фенотипов БА: транзиторных хрипов (начались и разрешились до 3 лет), БА с поздним началом (началась после 3 лет), и постоянная БА (началась до 3 лет и продолжается в 4–7 лет) [47]. Результаты показали, что применение антибиотиков в первый год жизни повышает риск ранней, с дебютом до наступления 3 лет, БА, а также синдрома транзиторных хрипов. Причем эффект был дозозависимым: применение 5 курсов антибактериальных препаратов в первый год жизни ребенка приводило к удвоению риска развития БА [47]. В проспективном когортном исследовании дети, получавшие антибиотики в период от рождения до 1 года, имели повышенный на 50% риск детской БА [48, 49]. Вероятным объяснением может быть нарушение нормальной микробиоты кишечника, а возможно, и респираторного тракта

в результате антибиотикотерапии в период младенчества, т. е. в тот период, когда иммунная система ребенка еще незрелая и микрофлора кишечника играет важную роль в ее становлении и иммунорегуляции [50].

Таким образом, взаимодействие между микробиотой и иммунной системой хозяина является одним из важных факторов в развитии БА. Полезные бактерии (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira* и *Akkermansia*) играют защитную роль в патогенезе БА, тогда как вредные (*Clostridium*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas*) могут вызывать усугубление симптомов [38]. Дисбактериоз, вызванный дисбалансом гомеостаза микробиоты, изменяет дифференцировку CD4+ Т-клеток, что приводит к обострению БА. Дисбактериоз можно исправить с помощью различных пробиотических продуктов, которые разрабатываются для облегчения симптомов БА [38]. Однако эти пробиотики по-прежнему играют вспомогательную роль в лечении заболевания. Для более или менее полной оценки микробиоты как потенциальной терапевтической мишени необходимо провести точное механистическое исследование, чтобы полностью выяснить влияние микробиоты и CD4+ Т-клеток на патогенез БА [38].

Изменение образа жизни и диеты населения, особенно крупных индустриальных городов, также рассматривается как одна из причин роста распространенности БА. Повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), а также избыточное поступление омега-6-полиненасыщенной жирной кислоты (содержащейся в маргарине, растительных маслах, мясных и молочных продуктах) и сниженное – омега-3-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы) могут быть факторами риска развития БА и других аллергических болезней [51, 52]. Недостаток физической активности приводит к увеличению веса и снижению функции легких [53]. Сокращение времени пребывания на свежем воздухе и преобладание времени пребывания внутри помещений, обычное для жителей крупных городов, приводит к увеличению экспозиции с бытовыми аллергенами. Существенна роль стресса как дополнительного адьювантного фактора в развитии БА [53], а также значение техногенных аэрополлютантов (озона – O_3 , диоксиды азота и серы – NO_2 , SO_2 , продукты сгорания дизельного топлива и др.), которые вызывают повреждение респираторного эпителия, повышение бронхиальной гиперреактивности (БГР), облегчают проникновение аллергенов через слизистые оболочки респираторного тракта [54, 55].

Факторы риска бронхиальной астмы

Несмотря на терапевтические возможности и достижения в лечении, продолжающийся рост распространенности БА свидетельствует о том, что основные причины заболевания еще плохо изучены.

Исследование факторов риска и защитных факторов оказалось затруднено из-за множества взаимосвязанных причин. Следует отметить, что существует значительная степень совпадения между факторами риска возникновения БА у детей и взрослых. Кроме того, в большинстве случаев заболевание, начавшееся в детстве, персистирует во взрослом возрасте.

Генетика

Уже давно установлена сильная генетическая основа БА. У монозиготных близнецов конкордантность по БА составляет ~ 50%. Исследования по методике полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) в обширных группах детей и взрослых выявили значительные ($p < 10^{-8}$) однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), связанные с БА, которые были воспроизведены в исследованиях [56]. Эти результаты подчеркивают важность генетических вариантов в генах, признанных ответственными за развитие БА, таких как *HLA-DQ*, *SMAD3*, *TSLP*, *IL1RL1/IL18R1* и *IL33*. Тем не менее индивидуальный вклад этих генетических вариантов обычно скромнен (отношение шансов (ОШ) ~ 1,2) даже для наиболее реплицируемых локусов. По оценкам, комбинированный риск для всех этих генетических вариантов предсказывает примерно 10% наследуемости и распространенности БА. Локус *gasdermin B/orosomucoid like 3* (GSDMB-ORMDL3) на хромосоме 17q21 наиболее последовательно реплицируется при генетических исследованиях БА. Вовлеченные гены обуславливают аномалии функции эпителиального барьера, что способствует развитию БА. В продолжительном исследовании родителей и детей *Avon* этот генетический локус представлял наибольший риск персистирующих хрипов у детей с относительным риском (ОР), равным 1,6 [57]. Однонуклеотидный полиморфизм в области ch17q21 также оказался воспроизводимо связан с тяжелыми острыми приступами БА, требующими приема пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) и/или госпитализации [58]. Хорошо известно, что эпигенетические модификации регулируют экспрессию цитокинов и факторов транскрипции, ответственных за дифференцировку Т-клеток. Кроме того, эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, могут влиять на детскую БА посредством регуляции уровней иммуноглобулина (Ig) E и других генов БА (*ALOX15*, *CAPN14* и *POSTN*) [59, 60].

Аллергены

Термины «аллергия» и «атопия» используются для описания IgE-опосредованных заболеваний, при которых люди с атопией предрасположены к выработке IgE-антител против распространенных аллергенов окружающей среды и имеют одно или несколько атопических / аллергических заболеваний (например, экзему / атопический дерматит, пищевую аллергию, БА и аллергический ринит). Взаимодействие генетической предрасположенности и воздействия

факторов окружающей среды играет важную роль в формировании иммунной системы, особенно в раннем возрасте, когда новорожденные переходят от ограниченного воздействия окружающей среды в период внутриутробного развития к колонизации их кожи, легких и кишечного тракта грибами и бактериями, формирующими их микробиом. Все чаще признается, что время и путь воздействия влияют на развитие аллергических заболеваний [61, 62]. Нарушенный кожный барьер представляет собой важный путь проникновения аллергенов, бактерий, вирусов, загрязнителей воздуха и химических веществ из окружающей среды, что приводит к чрескожной сенсibilизации, атопическому дерматиту и/или БА у восприимчивых детей [63, 64].

Связь между сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам и возникновением БА хорошо известна. Значительно повышенный риск БА возникает при сенсibilизации к аэроаллергенам в возрасте до 5 лет [65]. Внутридомашние аллергены, включая клещей домашней пыли, тараканов, домашних животных, мышей и грибов, представляют наибольший интерес из-за возможности высокой экспозиции в детском возрасте. В педиатрическом когортном исследовании сенсibilизация к клещам домашней пыли (КДП) в возрасте 1–2 года была предиктором 3,3- и 6,4-кратного шанса возникновения хрипов при последующем наблюдении в подростковом возрасте [66]. Две другие когорты детей из группы риска продемонстрировали значительную взаимосвязь «доза–реакция» между воздействием КДП и связанной с ним атопической БА [67]. В немецком когортном исследовании, где изучался спектр молекулярной сенсibilизации к главным и второстепенным белкам аллергенов КДП у детей с рождения и до 20 лет, показано, что лица, развившие самый широкий спектр сенсibilизации к КДП (ABC), имели значительно более высокий риск развития аллергического ринита и БА [68]. Раннее появление IgE-сенсibilизации, наличие поллиноза у родителей и более высокая концентрация КДП в домах, были связаны с более широкой полимолекулярной структурой сенсibilизации IgE и соответственно более высоким риском развития БА. Кроме того, IgE к аллергену Der p 1 или Der p 23 в возрасте ≤ 5 лет предсказывали развитие БА в школьном возрасте [68].

По данным отечественных авторов, частота клещевой аллергии при БА, составляет 46–76% у детей и 53–84% – у взрослых [69, 70–73]. Акарологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Иркутске, Владивостоке, показали, что в абсолютном большинстве квартир больных БА обнаруживаются в большом количестве пироглифидные клещи, среди которых доминируют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* [74, 75]. В недавней работе отечественных авторов, посвященной изучению акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсibilизации

к бытовым аллергенам, сравнивались результаты исследований 1989–1991 гг. (550 пациентов) и 2012–2014 гг. (502 пациента) с симптомами респираторной аллергии, проживающих в Москве [76]. Результаты показали, что уменьшилась частота выявления IgE-ат к аллергенам КДП (*D. pteronyssinus* – в 2 раза, *D. farinae* – в 1,8 раза) и почти в 4 раза возросла частота выявления IgE-антител к аллергенам кошки и собаки. Встречаемость *D. pteronyssinus* снизилась почти в 2 раза, а *D. farinae* – возросла в 2,6 раза; доля *D. pteronyssinus* от общей численности всех клещей практически не изменилась, а *D. farinae* – возросла в 1,6 раза [78]. В другом исследовании проанализировали сыворотки крови 2 546 пациентов, обратившихся в клинику-диагностическое отделение НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, с помощью метода RIDA Allergen Screen (Германия) определяли концентрацию и класс аллерген-специфических IgE. Таким образом, был проведен мониторинг изменений частоты клещевой сенсибилизации у пациентов с атопией ежегодно в течение 9 лет с 2009 по 2017 г. [79]. Авторы показали, что за последние 9 лет, несмотря на снижение численности клещей в помещениях, не выявлено уменьшение частоты сенсибилизации к КДП Der p и Der f. В Московском регионе 20% пациентов с атопическими заболеваниями по-прежнему имеют клещевую сенсибилизацию, причем процент аллергочувствительности к Der p выше, чем к Der f [77].

Воздействие аллергенов тараканов также является сильным индуктором сенсибилизации с порогом от 10 до 100 раз ниже, чем у других внутридомашних аллергенов [78]. Еще одним предиктором, даже более мощным, чем аллерген тараканов, является антиген мыши [79]. В России среди больных БА аллергия к тараканам определяется в 19,0–63,7% [80, 81].

Напротив, связь между аллергенами домашних животных и риском атопии противоречива. Из-за повсеместного распространения аллергенов кошек и собак, вопросы, основанные только на присутствии домашних животных в доме, могут быть недостаточными для измерения воздействия аллергенов [82]. Контакт с собакой и/или кошкой считается как фактором риска, так и защитным фактором развития аллергических симптомов, аллергической сенсибилизации или БА [83, 84]. Наличие собаки увеличивает разнообразие домашней пыли за счет введения дополнительных таксонов бактерий, по сравнению с домами с кошками или без домашних животных [85]. Защитный эффект в отношении риска аллергических заболеваний может зависеть от воздействия домашних животных в течение первого года жизни, что коррелирует со временем воздействия эндотоксина, которое дает наиболее значительный защитный эффект в отношении развития аллергии [86]. В шведской возрастной когорте наличие собак в течение первого года жизни приводило к снижению риска БА в возрасте 6 лет независимо от наличия этого заболевания у родителей [87]. С одной стороны,

данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска аллергических заболеваний в результате контакта с домашними животными [61], с другой – обнаружены достаточные доказательства связи между воздействием аллергенов собак и кошек и обострением БА, но только у лиц, сенсибилизированных к данным аллергенам [88]. Например, в США, где домашние животные распространены (в 36,5% домохозяйств есть собака, в 30,4% – кошка), примерно 1 700 тыс. приступов БА и 700 тыс. посещений отделений неотложной помощи при БА каждый год связаны с повышенным уровнем соответствующих аллергенов в спальнях сенсибилизированных пациентов [89].

В России эпидермальная аллергия при БА является достаточно распространенной и колеблется в пределах 22–58% в зависимости от региона, возраста пациентов, методов диагностики [8, 18, 80]. Отличительными особенностями аллергена кошек являются длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d I определяется в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет [90]. Примечательно, что около половины лиц, имеющих гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсибилизации вне собственного дома [91]. Высокие уровни Fel d I определяются в различных общественных заведениях: яслях, детских садах, школах, торговых центрах, кинотеатрах и даже в лечебных учреждениях. Доказано, что аллергены кошек и собак могут переноситься на одежде [92]. Особое внимание обращается на школы, где содержание аллергена кошек нередко сопоставимо с таковым в квартирах школьников или учителей, имеющих этих животных дома. В результате кошачьи аллергены в школах могут играть роль триггера для детей и подростков, больных БА.

Воздействие внутридомашних грибов, определяемое наличием видимых грибов/плесени, сырости и/или запаха плесени широко распространено и присутствует в 18–50% жилых помещений во всем мире. Старые здания (≥ 90 лет) и дома с влажной внутренней средой подвержены повышенному риску более высоких концентраций видов *Penicillium* и *Aspergillus* [93]. Грибковые профили в помещении различаются в зависимости от географического положения, времени года, скорости воздухообмена и взаимодействия с внешними источниками грибов, такими как виды *Cladosporium* и *Alternaria* [93]. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что воздействие грибов в помещении связано с БА, хрипами, аллергическим ринитом и экземой как у лиц с атопией, так и без атопии [93, 94]. Сенсибилизация к *Alternaria alternata* связана с увеличением заболеваемости БА независимо от сенсибилизации к другим аэроаллергенам. Воздействие *Alternaria alternata* увеличивает риск опасных для жизни обострений за-

болевания, возможно, за счет высвобождения IL-33 [95]. Сенсibilизация к плесени распространена среди пациентов с тяжелой БА, требующих многократных госпитализаций и назначения системных ГКС [43, 44]. Однако есть доказательства того, что воздействие плесени может быть защитным. Воздействие большего разнообразия грибов вскоре после рождения было связано со снижением риска хрипов и сенсibilизации к аэроаллергенам в более позднем детстве [96], аналогично вышеупомянутой защитной роли эндотоксинов.

Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих атопической БА, сенсibilизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных атопической БА, проживающих в Московском регионе РФ, имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсibilизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [18]. Среди пыльцевых аллергенов по частоте доминировала сенсibilизация к пыльце деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в т. ч. для Московского региона. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в 1 м³. Закономерно, что, чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы. Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 микрон, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных [97]. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5,00 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [84–86], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы [98–100], злаковых трав [99] и амброзии [101]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдающееся на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующие с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА, а также тяжелые приступы БА, связанные с грозой во время сезона палинации — «грозовая астма» [102]. Этот феномен объясняют тем, что перед грозой восходящий поток поднимает

пыльцевые зерна и споры плесневых грибов в облака, где происходит концентрация пыльцы, намокание и разрыв пыльцевых зерен с высвобождением большого количества мелких респираторных частиц пыльцы в результате осмотического шока и воздействия электрических полей. Затем с нисходящими потоками респираторные частицы переносятся вниз. В течение первых 20–30 мин грозы или перед грозой пациенты, страдающие от аллергии на пыльцу, могут вдыхать их в высокой концентрации, что и вызывает астматические реакции, зачастую тяжелые. В этот период даже у пациентов с аллергическим ринитом без БА может развиваться астматический приступ [103]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и, собственно, являются причиной тяжелой БА, связанной с сезоном пыления. На рис. 1 представлен процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе карбоната натрия (Na₂CO₃), полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии [101]. Авторами исследования было отмечено, что ~ 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [101].

Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимым сезонным аллергеном является пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав, прежде всего амброзии и полыни. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсibilизации и БА среди жителей больших городов, по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопных газов, O₃, NO₂ и SO₂, табачного дыма [73]. Атмосферные поллютанты могут повышать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и БА) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление.

Аэрополлютанты

Большая частота БА среди жителей промышленных городов связывается с высоким уровнем загрязнения воздушной среды техногенными поллютантами (рис. 2). Монооксид углерода (CO), оксид азота (NO), SO₂ и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) являются основными поллютантами, поскольку они непосредственно выбрасываются в атмосферу. При этом O₃, который производится

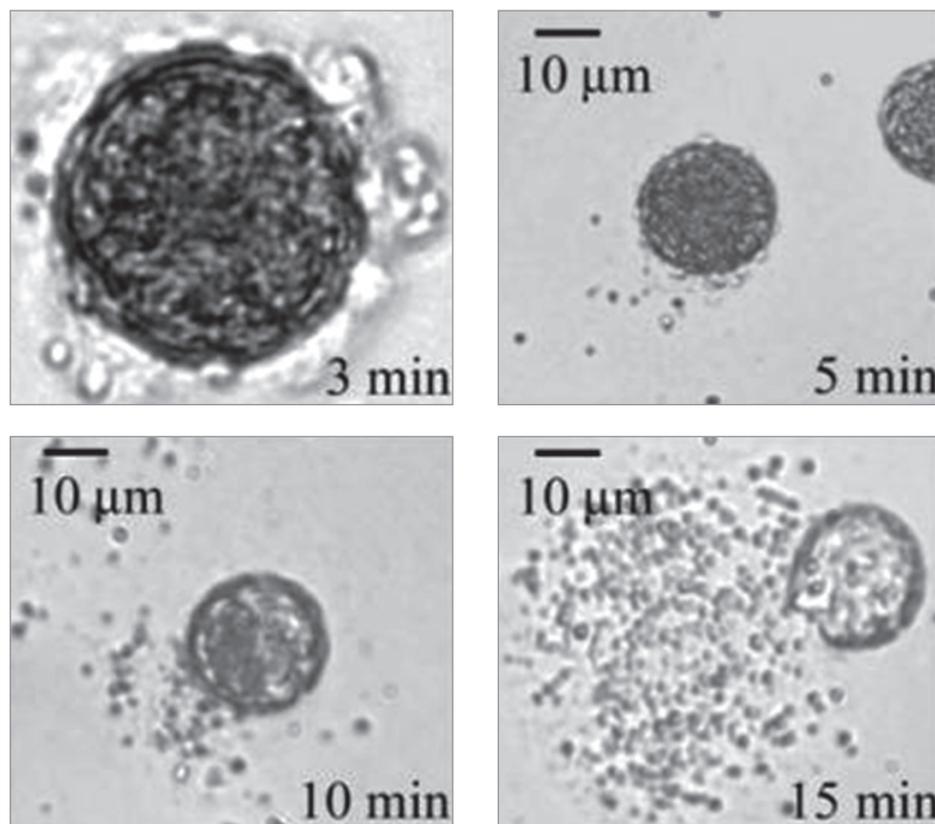


Рис. 1. Процесс образования субчастиц пылицы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии (по Bacsi A. et al., 2017 [61])

с помощью реакции солнечного света с воздухом, содержащим углеводороды и NO_2 , классифицируется как вторичный поллютант. O_3 реагирует непосредственно с некоторыми углеводородами, например альдегидами, и таким образом начинает их удаление из воздуха. Однако все эти продукты сами по себе являются ключевыми компонентами смога. Твердые частицы (ТЧ) могут либо непосредственно поступать в воздух (первичные ТЧ) или быть сформированы в атмосфере из газообразных источников (вторичные ТЧ), в основном из SO_2 , NO , аммиака (NH_3) и неметановых летучих органических соединений (ЛОС) (рис. 2).

При нарастании суммарного загрязнения атмосферного воздуха до средней интенсивности в 2 раза увеличивается распространенность аллергических заболеваний органов дыхания [104]. Близкие результаты получены при сравнении распространенности БА среди жителей сельской местности (отсутствие промышленных предприятий) и промышленного города. Распространенность БА среди городского населения (как детского, так и взрослого) оказалась в 1,6–1,8 раза выше, чем в сельской местности [71]. Многие исследования демонстрируют корреляцию между повышенной концентрацией внешних / внедомашних поллютантов и обострениями БА [105–107]. Воздействие поллютантов приводит к усилению оксидативного стресса и воспаления в нижних дыхательных путях, повреждает мелкие бронхи, повышает чувствительность к аллергенам, а сами аллергены делают более агрессивными, нарушает нормальное развитие легких у детей. Недав-

ние исследования, сфокусированные на влиянии аэрополлютантов на заболеваемость БА, показали, что близкое проживание к автотрассам и вероятное воздействие респираторных твердых частиц и NO_2 связаны с высоким риском развитием БА в будущем, причем как у детей, так и у взрослых [106, 108–111]. Вдыхаемые ТЧ и продукты сгорания дизельного топлива неблагоприятно влияют на бронхиальный эпителий, способствуя окислительному стрессу, который связан с ключевыми патофизиологическими проявлениями БА. Если коротко, то воздействие продуктов сгорания дизельного топлива вызывает каскад событий, включая транслокацию в ядро фактора транскрипции NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2), и индукцию антиоксидантов (например, гемоксигеназы-1) для детоксикации клетки и ограничения окислительного повреждения [112]. Также было показано, что воздействие твердых частиц разрушает эпителиальные плотные контакты дозозависимым образом, а ослабление окислительного стресса восстанавливает нормальную барьерную функцию эпителия [113, 114]. Таким образом, при окислительном стрессе, вызванном ТЧ, может нарушаться целостность эпителиальных барьеров. В результате аэроаллергены проникают в легкие, что облегчает поглощение антигенпрезентирующими клетками (АПК) и способствуя аллергической сенсibilизации. Многочисленные исследования продемонстрировали повышение уровня аллерген-специфического IgE после совместного воздействия аллергена и продуктов сгорания дизельного топлива [115, 116].

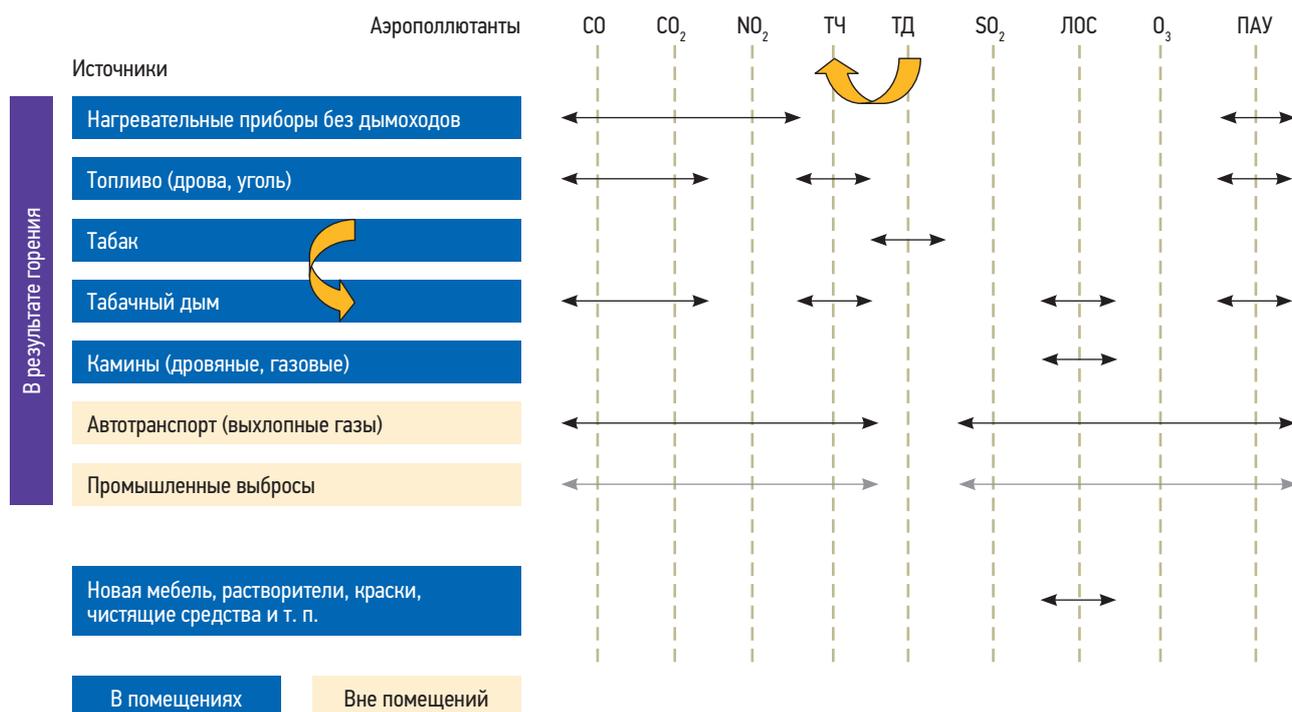


Рис. 2. Наиболее частые антропогенные аэрополлютанты и их источники (по WAO White Book on Allergy, 2011 [117])

Примечание: ТЧ – твердые частицы; ТД – табачный дым; ЛОС – летучие органические соединения; ПАУ – полициклические ароматические углеводороды.

В крупном промышленном регионе безусловно возникает необходимость изучения влияния аэрополлютантов на частоту развития симптомов и распространенности БА. С этой целью специалисты Уральского гидрометеорологического центра (Екатеринбург) определялась загрязненность атмосферного воздуха по концентрации примесей NO_2 , SO_2 , CO , формальдегида и фенола [12]. Оценивали среднесуточные и максимальные часовые концентрации аэрополлютантов и их предельно допустимые концентрации. Данное исследование показало, что одним из провоцирующих факторов в развитии астматических приступов у больных является выброс в атмосферу вредных примесей (максимальные концентрации аэрополлютантов), а не общий фон загазованности воздуха. Установлено, что средние и максимальные концентрации NO_2 и максимальные концентрации двуокиси серы способствуют развитию симптомов БА [12].

В Российском исследовании GARD изучалась взаимосвязь между факторами риска – прежде всего,

такими аэрополлютантами, как табачный дым, профессиональные вредности (пыль на рабочем месте) и продукты горения биотоплива, – и развитием хронических респираторных заболеваний [14]. Как видно из табл. 2, контакт с профессиональными вредностями повышает риск развития БА в 2 раза, а контакт с продуктами горения биотоплива – в 1,4 раза.

Курение

Результаты исследований свидетельствуют, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от таковой в популяции в целом и составляет от 20 до 35% случаев [118–122]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных БА составляет от 22 до 43% [119, 123], то общее число курящих в этой когорте достигает почти $1/2$ всех взрослых пациентов. Несмотря на высокую распространенность курения, такие больные БА, как правило, исключаются из рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивается эффективность различных ингаляционных препаратов

Таблица 2. Взаимосвязь между факторами риска и хроническими респираторными заболеваниями

	Риск возникновения симптомов, ОШ (95%-ный ДИ)		
	Профессиональные вредности	Курение	Продукты горения биотоплива
Бронхиальная астма	1,979 (1,737–2,254); $p < 0,0001$	1,116 (0,992–1,255); $p = 0,0633$	1,431 (1,268–1,614); $p < 0,0001$
Хронический бронхит	2,584 (2,168–3,080); $p < 0,0001$	2,617 (2,189–3,129); $p < 0,0001$	1,677 (1,415–1,988); $p < 0,0001$
Аллергический ринит	1,327 (1,167–1,509); $p < 0,0001$	0,760 (0,671–0,860); $p < 0,0001$	0,979 (0,871–1,100); $p = 0,7161$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – статистическая значимость.

у больных БА. Активные курильщики и/или пациенты со стажем курения > 10 лет также не были приняты к участию в большинстве недавних рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось изучение эффективности биологических препаратов у пациентов с тяжелой БА [124]. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно. Прежде всего это токсическое действие NH_3 , SO_2 , NO_2 , цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием оксидативного стресса [122, 125]. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация клетками Клара химических соединений, прежде всего токсических веществ табачного дыма. Табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (IL-8, IL-6, лейкотриена В4, простагландина (PG) E2, эотаксина-1 и др.), приводит к повышению проницаемости эпителия и повышению количества нейтрофилов в слизистой бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой дыхательных путей у курящих больных БА [126–128]. Сигаретный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах курящих пациентов с БА. Этот механизм, по-видимому, оказывает наибольшее влияние на развитие сниженного ответа на ГКС или даже стероидной резистентности у курящих больных БА, поскольку молекулярной основой торможения экспрессии воспалительных генов под действием ГКС является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции [129, 130].

Курение сигарет также подавляет фракцию NO в выдыхаемом воздухе (FeNO), являющуюся важным маркером активности БА. Кроме того, у курящих пациентов с БА может быстро снижаться функция легких и развиваться стойкая обструкция дыхательных путей вследствие ремоделирования дыхательных путей [131]. Множество исследований абсолютно бесспорно подтверждают плохой контроль БА и большую частоту обострений у таких больных [132–135]. Клиническое исследование, включившее 147 лиц с БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов, по сравнению с некурящими или бросившими курить; при этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов [136]. В исследовании отечественных авторов [137] показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (в среднем 55 vs 44,3%), у которых достоверно чаще определялись респираторные жалобы, повышенный уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе и котинина в моче. На течение БА негативно влияет не только

активное, но и пассивное курение. Курение родителей ассоциировано с более частыми обострениями БА у детей, потребностью в неотложной помощи и интубации [138, 139]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи [140–142]. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю заболевания и сокращению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [122, 143].

В одном из исследований сравнили течение БА у 100 взрослых больных, имеющих выраженную экспозицию с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов без таковой. Оказалось, что частота визитов в отделение неотложной помощи, обострения заболевания, потребность в ГКС и число пропущенных рабочих дней были существенно выше ($p < 0,01$) у пассивных курильщиков с БА [144].

Собрана большая доказательная база исследований, касающихся влияния курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Подтверждено, что курение беременных приводит к снижению функции легких у детей и связано с заболеваниями, сопровождающимися свистящим дыханием как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста [145–148]. У таких детей значимо чаще развивается БА, они более подвержены респираторным инфекционным заболеваниям, по сравнению со сверстниками. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции IgE, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопролиферативный ответ у новорожденного [149]. Это влияние может быть обусловлено развитием оксидативного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде [150]. Поэтому мерами первичной профилактики у детей, имеющих высокий риск развития аллергических заболеваний, являются:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес. жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение является бесспорным фактором риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Обширное проспективное исследование, включившее 2 609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что у детей и подростков с анамнезом курения ≥ 300 сигарет в год имели риск развития БА был в 3,9 раза выше, чем у некурящих. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «не аллергики», по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что регулярные курильщики, имевшие контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери) имели самый высокий риск БА (отношения шансов (ОШ) – 8,8; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 3,2–24,0) [151].

В популяционном исследовании *R. Piipari et al.* [152] изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщики) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания среди активных курильщиков встречались значительно чаще (ОШ – 1,33; 95%-ный ДИ – 1,00–1,77), по сравнению с никогда не курившими. Среди бывших курильщиков заболеваемость БА была тоже в 1,5 раза выше (ОШ – 1,49; 95%-ный ДИ – 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития БА выше в 2,43 и 2,38 раза у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу, что курение может быть причиной БА у взрослых с особым риском развития у женщин.

Интересна выявленная взаимосвязь между курением, в частности возрастом его начала, и разными фенотипами заболевания. Показано, что БА, начавшаяся до начала курения, как правило, является атопической, а после начала активного курения – чаще ассоциирована с низкими показателями функции легких [153]. Следует заметить, что специфическим эффектам курения при различных фенотипах БА пока не уделялось должного внимания, поэтому необходимы дополнительные исследования, которые позволили бы уточнить влияние курения на различные фенотипы БА.

За последние 5 лет во всем мире значительно возросло потребление электронных сигарет. Уровни токсических продуктов в их парах ниже, чем в дыме обычных сигарет [154]. Однако пока имеются ограниченные данные о безопасности использования такой формы доставки табака. Известно, что пары электронных сигарет могут вызывать окислительный стресс и воспаление в дыхательных путях, а также усугублять или вызывать ринит, БА, экзему и аллергические симптомы [155]. В эпидемиологических исследованиях выявлено более широкое использование электронных сигарет среди пациентов с БА [156]. По данным метаанализа, опубликованного *S. Xian* и *Y. Chen*, существует тесная связь между использованием электронных сигарет и наличием у пациента БА (ОШ – 1,27; 95%-ный ДИ – 1,17–1,37) [157]. В исследовании, проведенном в Калифорнии (США), было продемонстрировано, что при использовании такой формы доставки табака увеличивается частота обострений заболевания. Применение электронных сигарет было связано с повышенными шансами возникновения более частых симптомов БА (ОШ – 1,69). У мужчин, употребляющих электронные сигареты, симптомы БА возникали чаще по сравнению с мужчинами, не использовавшими подобные устройства (ОШ – 1,90) [158].

Воздействие никотинсодержащей жидкости для электронных сигарет у «астматических» мышей повышало уровень эозинофилов в дыхательных путях, а также цитокинов Th2 и усиливало БГР [154, 159]. Токсичность компонентов, уникальных для элек-

тронных сигарет, вероятно, вызывает уникальные респираторные и, возможно, аллергические эффекты и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, как активное, так и пассивное курение способствует заболеваемости БА, увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию. Влияние электронных сигарет на течение БА хотя и хуже изучено, но также не оставляет сомнений в их негативном влиянии на контроль заболевания.

Респираторные вирусы

Хорошо известно, что вирусные инфекции дыхательных путей инициируют большинство обострений как у детей школьного возраста, так и у взрослых с астмой. Действительно, по оценкам, более 80% обострений БА связаны с вирусными инфекциями [160]. Многие вирусы были идентифицированы как триггеры обострений, включая риновирусы, респираторно-синцитиальные (РС) вирусы, метапневмовирусы, парагриппа, вирус гриппа, коронавирусы, энтеровирус, бокавирус и аденовирус [161]. В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии и течении БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (гриппа и парагриппа, рино- и метапневмовирусами, РС-вирусами), являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей и развития БА [162, 163]. Многочисленные исследования связывают детскую риновирусную (РВ) инфекцию с развитием бронхиальной обструкции и свистящими хрипами [163, 164]. Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) у младенцев является наиболее частой причиной острого бронхолита и хрипов. Заражение РСВ в раннем возрасте связывают с активацией иммунитета 2-го типа и аллергической сенсibilизацией [165]. В дополнение к противовирусным воспалительным реакциям вирусные инфекции также влияют на микробиом. Бактериальный рост *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* также связан с бронхообструкцией и развитием свистящих хрипов [166]. В некоторых исследованиях ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [167].

Вместе с тем одним из факторов, осложняющим понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА, являются противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающие связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием БА. У некоторых детей синдром сви-

ствящего дыхания, развившийся в возрасте до 3 лет, сохраняется к 6 годам. Однако персистирующий синдром свистящего дыхания возникает не у всех детей. Кроме этого, есть дети, у которых он проявляется ближе к 6 годам, но не формируется в возрасте до 3 лет. Следовательно, склонность к свистящему дыханию может быть преходящей и причины могут быть различные в разные возрастные периоды [168]. Например, среди факторов, связанных с развитием синдрома свистящего дыхания в раннем возрасте (до 3 лет) — маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные со свистящим дыханием после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень IgE в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [169]. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции нижних дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а скорее демаскируют предрасположенность к Th2-иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА [170, 171]. На рис. 3 представлена вероятная схема развития свистящего дыхания и БА в результате вирусной респираторной инфекции.

Исследования показали, что у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, такими как БА или ХОБЛ, нарушены иммунные реакции на инфекции, что приводит к обострению заболеваний [172]. Недавние исследования свидетельствуют, что младенцы с недостаточным интерфероновым

ответом со стороны интерферонов (IFN) типа I и III более подвержены риску инфекций нижних дыхательных путей и хрипов в более позднем возрасте [173]. IFN I и III типа являются первой линией противовирусной защиты. Исследования также показывают, что интерфероны типа I необходимы для пролиферации и эффективной трансмиграции дендритных клеток в ответ на антиген и оптимального Th2-ответа *in vivo* [174, 175]. На овальбуминовой мышинной модели БА показано, что все изоформы IFN III типа облегчают аллергические заболевания дыхательных путей за счет снижения эозинофилии, снижения уровня цитокинов 2-го типа и модулирования функциональности дендритных клеток легких и CD4 + Т-клеток [176, 177]. Сходным образом в других исследованиях удалось выяснить, что IFN-λ1 ингибирует развитие и ответы Th2-клеток в мононуклеарах периферической крови человека зависимым от IFN-γ образом [178, 179]. В совокупности эти работы демонстрируют, что IFN I и III типов регулируют адаптивные и врожденные иммунные клетки, которые имеют решающее значение для развития аллергических заболеваний.

Согласно многим исследованиям, защита организма от респираторных вирусов может быть нарушена у пациентов с БА отчасти из-за низкого уровня интерферонов в слизистой оболочке бронхов. Было показано, что бронхиальные эпителиальные клетки у детей и взрослых, страдающих БА, имеют недостаточную индукцию IFN I и III типов после инфекции РВ [180, 181], при этом уровень продукции IFN связан с тяжестью инфекции [182, 183]. Оказалось, что бронхиальные эпителиальные клетки пациентов с БА продуцируют меньше IFN I и III типов в ответ на вирусную нагрузку [165]. Как IFN-α, так и IFN-β были непосредственно связаны с более тяжелой респираторно-вирусной инфекцией в исследовании, в рамках которого блокировали активность IFN I типа у здоровых пациентов. Также эта работа показала, что у здоровых в остальных пациентов с нарушенным IFN типа I имитировалось то, что естественно наблюдается у пациентов с БА во время инфекции [182, 184]. Инфицированные гриппом мыши с аллергическим заболеванием дыхательных путей, вызванным КДП, и клетки первичного бронхиального эпителия, полученные от пациентов с легкой atopической БА и риновирусной инфекцией, продуцируют IL-33, который впоследствии подавляет продукцию IFN I типа [185]. Интересно, что недостаточный иммунный ответ на вирусную инфекцию наблюдался не только у при atopическом заболевании, связанном с T2-воспалением, но также у пациентов без признаков такового и тяжелой резистентной к терапии atopической БА [186–188].

В контексте БА и острых вирусных обострений было предложено несколько механизмов этого очевидного перекрестного ингибирования IFN I и III и T2-воспаления [189]. Показано, что IFN I типа ингибирует функцию врожденных лимфоидных кле-

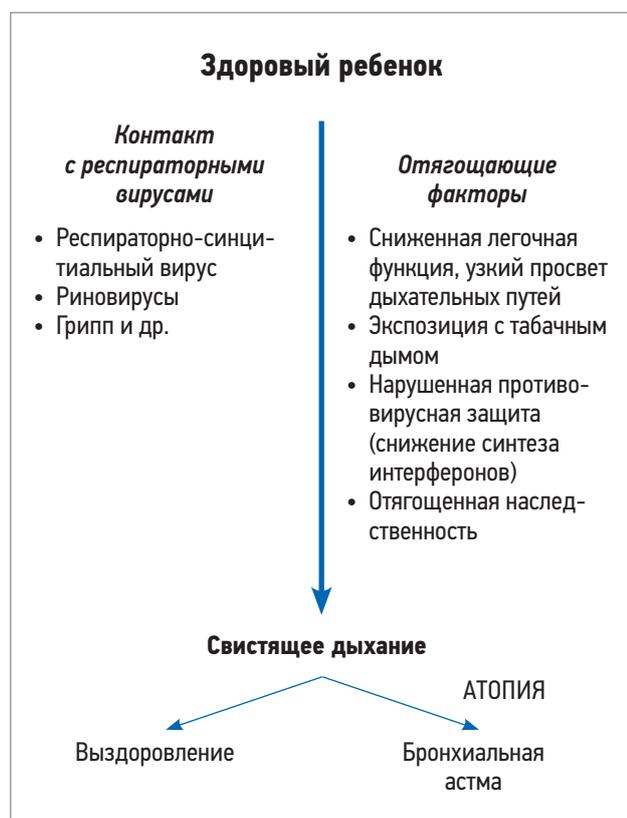


Рис. 3. Вероятная схема развития свистящего дыхания и бронхиальной астмы в результате вирусной респираторной инфекции

ток 2 (ILC2) в качестве механизма противодействия воспалению 2-го типа [190]. Кроме того, у пациентов с БА средней и тяжелой степени экспрессия *Toll*-подобного рецептора 7 (TLR7) на эпителиальных и врожденных иммунных клетках снижена, что, вероятно, опосредовано IgE и свидетельствует о дефекте распознавания вирусов и индукции IFN [191]. Перекрестное связывание и повышенная экспрессия высокоаффинного Fc-рецептора IgE (FcεRI) на плазматикоидных дендритных клетках у детей с атопической БА были связаны со снижением продукции IFN I и III типа в ответ на риновирус [192] и грипп [193]. И наоборот, гриппозная инфекция у мышей, лишенных рецептора IFN типа I, приводила к усилению воспаления 2-го типа и IgE [190]. Применение анти-IgE-антител приводило к увеличению продукции IFN I типа иммунными клетками при стимуляции *in vitro* посредством риновируса и транслировалось в клинический эффект предотвращения обострений БА, связанных с респираторными вирусными инфекциями [194].

Атипичные бактерии

Бактериальные инфекции, вызванные типичными возбудителями, не ассоциированы с развитием БА, в отличие от атипичных бактериальных инфекций, приводящих к атипичной пневмонии и связанных с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оба возбудителя поражают эпителий дыхательных путей, вследствие чего зачастую развивается хроническое воспаление и активизируются локальные воспалительные реакции. Использование метода полимеразной цепной реакции позволило выяснить, что *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* значительно чаще находятся в эпителии дыхательных путей у пациентов с персистирующей стабильной БА по сравнению с здоровыми субъектами, причем при БА их наличие связано с ростом количества тучных клеток в слизистой дыхательных путей [195]. В других исследованиях обнаружена связь атипичных инфекций с обострением БА [196, 197]. Кроме того, продолжительное исследование показало, что сенсибилизация к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* повышает риск тяжелой БА и обострений БА в течение 20 лет после начала исследования [198]. Атипичные возбудители чувствительны к макролидным антибактериальным препаратам, что обуславливает продолжающиеся исследования эффективности таких лекарственных средств при БА. На сегодняшний день добавление азитромицина (3 раза в нед.) может быть рассмотрено для взрослых пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительнодействующими β₂-агонистами (ДДБА) после направления и обследования у врача-специалиста, уточнения наличия атипичных микобактерий, исследования электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QTc (следует перепроверить через 1 мес. лечения). Не-

обходимо учитывать риск повышения устойчивости к противомикробным препаратам [199]. Диарея чаще развивается при применении азитромицина 500 мг 3 раза в неделю [200]. Предлагается лечение в течение не менее 6 мес., так как видимой пользы не наблюдалось через 3 мес. в клинических исследованиях [200]. Доказательства этой рекомендации включают метаанализ 2 клинических исследований [201]. В которых участвовали взрослые с персистирующими симптомами БА. Авторы зарегистрировали снижение числа обострений БА среди тех, кто принимал средние или высокие дозы иГКС + ДДБА, причем независимо от профиля воспаления (эозинофильный или неэозинофильный), и у пациентов, лечение которых предполагало высокие дозы иГКС + ДДБА.

Профессиональные факторы

Воздействие профессиональных вредностей — значимый фактор риска БА для определенных групп пациентов. Форма заболевания, индуцированная экспозицией с профессиональными вредностями, составляет до 17% всех случаев БА, начавшейся во взрослом возрасте [151]. Во многих случаях профессиональная БА — аллергическая IgE-опосредованная, поскольку большинство профессиональных сенсибилизаторов представляют собой аллергены, способные вызвать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой, являются ирритантами (соли никеля, платины, изотианаты, формальдегид и др.) и могут индуцировать развитие БГР и формирование БА. Однако, как и во всех других случаях, риск заболевания, связанного с профессиональными вредностями, повышен у лиц с атопией.

Смертность

Одной из важнейших проблем эпидемиологии БА является смертность. И хотя летальные исходы при этом заболевании редки, в 2019 г., как уже указывалось выше, было зафиксировано 461 тыс. таких случаев [1]. Международные тенденции смертности от БА служат барометром бремени заболевания и влияют на изменения в руководствах по ведению пациентов. Например, эпидемии смертности от БА в период с 1960-х по 1980-е годы были идентифицированы как вторичные по отношению к чрезмерному использованию высоких доз β₂-агонистов и отсутствием влияния на воспаление в бронхах. В период с 1985 по 2005 г. всплеск использования иГКС для лечения БА привел к постепенному снижению смертности от астмы. *Ebmeier et al.* сопоставили показатели смертности от астмы среди лиц в возрасте 5–34 лет из 46 стран с использованием онлайн базы данных ВОЗ о смертности и продемонстрировал снижение предполагаемого среднего глобального уровня смертности от БА на 57% (с 0,44 на 100 тыс. в 1993 г. до 0,19 на 100 тыс. в 2006 г.) [202]. Это отражается в снижении стандартизированных по возрасту по-

казателей лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) для БА на 42,8% в период с 1990 по 2015 г. [203], большая часть которых связана со снижением смертности. Однако сокращение количества лет, прожитых с инвалидностью (YLD), было намного меньшим. Кроме того, глобальные показатели смертности от БА за последнее десятилетие, по-видимому, стабилизировались без дальнейшего снижения с 2006 г., что указывает на необходимость новых стратегий для достижения дальнейшего снижения. Кроме того, отмечено, что у больных БА повышена смертность от всех причин [204].

Смертность от БА в России в 1980–90-х гг. составляла 4,0–4,8 на 100 тыс. больных, а в 2007 г. – 0,25 на 100 тыс. (535 случаев), что соответствует тенденциям последнего десятилетия в отношении смертности от БА.

Молекулярные и клеточные основы патогенеза бронхиальной астмы

В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой – факторы внешней среды. Собственно, их взаимодействие и приводит к формированию заболевания. Патогенез БА представляет собой сложный и все еще не полностью известный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. БА – гетерогенное заболевание, при котором идентификация фенотипов может привести к лучшему ответу как на неспецифическую, так и на специфическую таргетную терапию. Термин «фенотип», под которым понимают наблюдаемые характеристики организма, возникающие в результате взаимодействия его генотипа с окружающей средой, стал популярен лишь недавно. В то же время БА уже давно признана гетерогенным заболеванием, при этом первые клинически определенные фенотипы – внутренняя (эндогенная) и внешняя (экзогенная) астма – были описаны *F. Rackemann* в 1940-х гг. [205]. Эта концепция используется и в настоящее время для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической форм заболевания. В нашей стране достаточно долго популярной была классификация БА, предложенная *А.Д. Адо* и *П.К. Булатовым*, также основанная на этиологической концепции: в ее рамках выделялись инфекционно-аллергическая и неинфекционно-аллергическая (атопическая) астма [206]. В конце 1970-х гг. *M. Turner-Warwick* выделил субгруппы БА, основываясь на концепции функциональных нарушений: «хрупкая астма» (*brittle asthma*); «необратимая астма» (*irreversible asthma*) и «астма с выраженным утренним снижением легочной функции» (*the morning dipper*) [207]. Однако более всего к современному пониманию фенотипов БА приблизился *Г.Б. Федосеев*, который еще

в 1979 г. представил стратегию терапии БА с учетом следующих клинико-патогенетических вариантов [208]: атопического, инфекционно-зависимого, аутоиммунного, дисгормонального, дизовариального, холинергического, нервно-психического, аспиринового и выраженного адренергического дисбаланса. Следует отметить, что многие из этих этих вариантов находят свое место и сейчас.

За последние 20 лет были предприняты значительные усилия для изучения клеточных и молекулярных механизмов фенотипов БА. Термин «молекулярное фенотипирование» относится к идентификации специфических молекулярных путей в отношении клинически различимых признаков или фенотипов БА. Эндотип – это состояние, которое определяется особым функциональным или патобиологическим механизмом (или реакцией на лечение) [209]. Сложное взаимодействие между иммунными ответами 1-го и 2-го типов способствует возникновению различных биологических фенотипов БА. Основные иммуновоспалительные механизмы БА включают эндотипы с высоким Т2-воспалением (Т2-БА), низким Т2-воспалением (не-Т2-БА) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [210–213]. В соответствии с этой концепцией в основе аллергической БА, поздней эозинофильной БА, аспириин-индуцированного респираторного заболевания лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление. В то же время воспалительная основа БА, ассоциированной с ожирением, БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом не обусловлена Т2-воспалением [213]. Как следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Т2-профиля не столь значима.

Роль респираторного эпителия при бронхиальной астме

Неповрежденный барьер слизистой оболочки имеет решающее значение для поддержания гомеостаза дыхательных путей. Несмотря на существование множественных клинических фенотипов, при большинстве форм БА наблюдается нарушение регуляции эпителиального барьера. Астматический эпителий характеризуется ростом количества базальных и бокаловидных клеток и снижением числа терминально дифференцированных реснитчатых клеток, что часто сопровождается утолщением базальной мембраны и отслоением эпителия с образованием телец Креола, состоящих из скоплений отслоившегося эпителия (даже при легких формах заболевания) [214–216].

Нарушение эпителиальных плотных контактов типично для БА с выраженной потерей Е-кадгерина и клаудина [217, 218]. Лежащий в основе внеклеточный матрикс, который поддерживает гомеостаз и восстановление эпителия, также подвергается

значительному ремоделированию, характеризующемуся повышенным отложением компонентов временного матрикса, таких как гликопротеины фибронектин, периостин, тенасцин-С28 и др. Эпителиально-мезенхимальный переход был предложен как механизм, лежащий в основе эпителиальной дедифференцировки и постоянного ремоделирования. Однако это остается предметом дискуссий из-за отсутствия маркеров, точно определяющих этот процесс при БА [219]. Мукоцилиарный клиренс, который зависит от взаимодействия между подслизистыми железами, бокаловидными и реснитчатыми клетками, и нормальная барьерная функция астматического эпителия при БА также нарушены. Существуют глубокие изменения в относительных пропорциях и вязкости муцинов MUC5AC и MUC5B, которые, в свою очередь, способствуют обструкции дыхательных путей и подавлению липоксинов [220, 221]. Нарушения баланса сфинголипидов с повышенным уровнем церамидов также были зарегистрированы в астматическом эпителии дыхательных путей.

T2-астма

Доминирование T2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. T2-астма, T2-воспаление, T2-ассоциированные болезни — понятия, недавно вошедшие в обиход специалистов: аллергологов-иммунологов, пульмонологов, дерматовенерологов и оториноларингологов. Происхождение этих терминов обусловлено недавними достижениями в понимании механизмов БА и некоторых связанных с ней заболеваний (аллергического ринита, хронического полипозного риносинусита, атопического дерматита) — сложных, гетерогенных с различными, но взаимосвязанными иммуно-воспалительными путями, постоянно модифицируемыми под влиянием множества внешних и внутренних факторов [222, 223]. Повторное воздействие аллергенов у генетически предрасположенных лиц индуцирует развитие Th2-клеток, которые продуцируют IL-4, -5 и -13. Эти цитокины 2-го типа могут также продуцироваться альтернативными механизмами с участием ILC2. 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 [212].

Патогены, включая бактерии, вирусы и грибки, а также аллергены и поллютанты, могут вызывать повреждение эпителия, в котором важную роль играют протеазы, кодируемые этими агентами. Повреждение эпителия приводит к повышенной экспрессии и высвобождению аларминов: IL-33, IL-25 и стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), которые стимулируют клетки ILC2 к продукции IL-5

и IL-13 (рис. 4). Тканевые резидентные тучные клетки и базофилы, рекрутированные с периферии или полученные в результате дифференцировки предшественников *in situ*, также могут генерировать эти цитокины. IL-5, высвобождаемый из циркулирующих Th2-клеток, и другие факторы роста, такие как IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), стимулируют дифференцировку эозинофилов, пролиферацию в костном мозге, которые затем рекрутируются в дыхательные пути под влиянием эозинофильных хемокинов. Тучные клетки также продуцируют простагландин D2 (PGD2), который связывает родственный ему рецептор CRTH2 на клетках Th2, ILC2, вызывая высвобождение цитокинов. IL-4 и IL-13, продуцируемые этими различными типами клеток, увеличивают выработку слизи за счет экспрессии генов муцина, включая MUC5AC.

Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях — характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА. Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда — поздним развитием заболевания и наличием сопутствующих назальных полипов. Большая часть пациентов с этим типом воспаления дыхательных путей хорошо отвечают на иГКС, заболевание протекает у них в легкой или среднетяжелой степени. Больные тяжелой эозинофильной БА характеризуются сниженным ответом или полным его отсутствием на лечение ГКС. Пациенты с тяжелой эозинофильной БА имеют неконтролируемое заболевание с частыми и тяжелыми обострениями. В результате длительной персистенции эозинофильного воспаления в дыхательных путях пациентов с тяжелой БА развиваются необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов, которые включают: бокаловидноклеточную гиперплазию желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз. Эти изменения коррелируют с тяжестью БА и, наряду с частыми обострениями, приводят к прогрессирующему снижению функции легких. Традиционная терапия, включая иГКС, практически не оказывает влияния на этот процесс [225].

Аллергическая T2-астма

IgE-обусловленные реакции составляют основу патогенетического механизма во многих, если не в большинстве случаев БА. В фазе сенсибилизации дендритные клетки захватывают ингаляционные аллергены, процессируют их до линейных пептидов и представляют наивным CD4+ T-клеткам в реги-

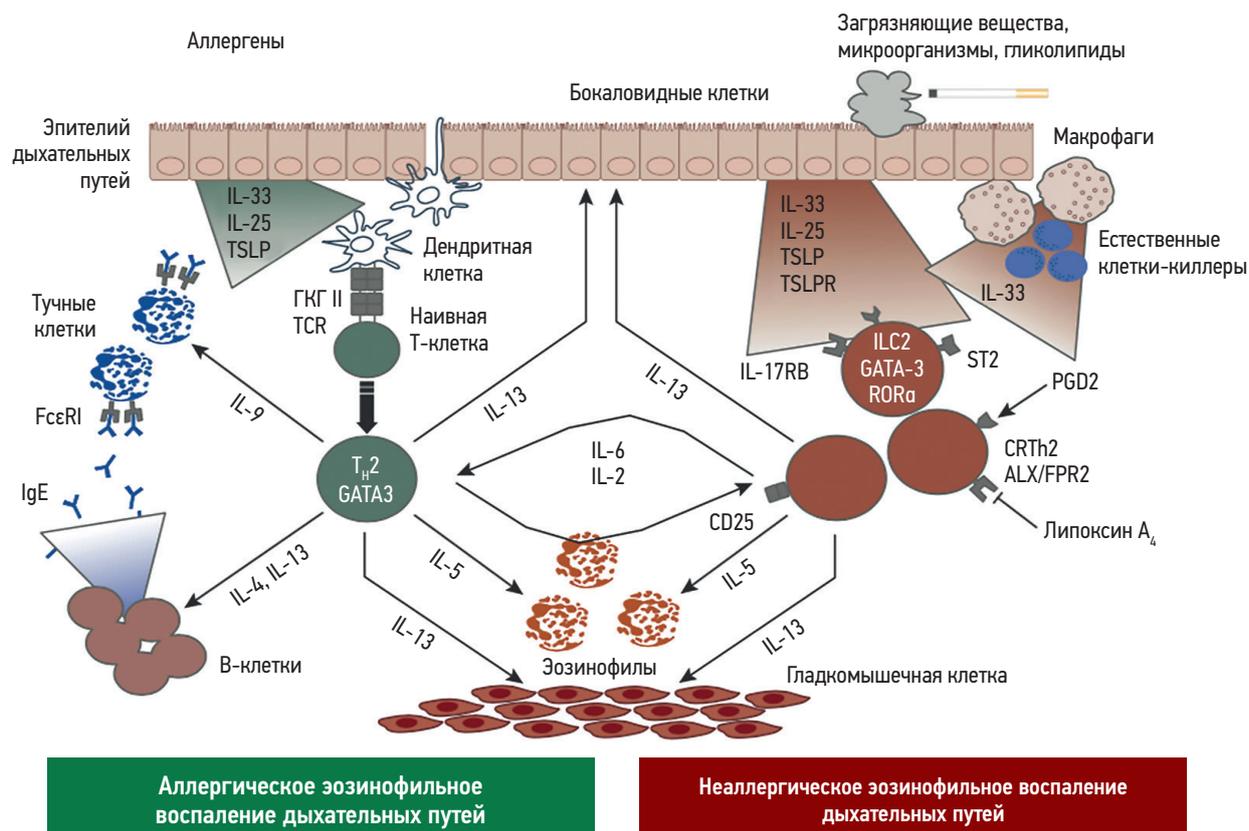


Рис. 4. Роль врожденных и приобретенных клеток иммунной системы и цитокинов в развитии эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы (по Brusselle G.G., 2013 [224])

Примечание: ALX/FPR2 – рецептор липоксина A₄; CRTh2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на Th2-клетках; FcεRI – высокоаффинный рецептор IgE; GATA-3 – GATA-связывающий белок 3; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; IL-17RB – IL-17 рецептор B; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; ГКГ II – главный комплекс гистосовместимости II; PGD2 – простагландин D2; RORα – орфанный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты α; TCR – T-клеточный рецептор; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TSLPR – рецептор тимусного стромального лимфопоэтина.

ональном лимфоузле, превращая их в Th2, которые обуславливают переключение В-клеток на синтез аллерген-специфических IgE (рис. 5) [226]. Последние, образующиеся в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии лиц, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к IgE (FcεRI) тучных клеток. Это приводит к сенсibilизации клеток и слизистой оболочки дыхательных путей. При последующем контакте с АГ он связывается со специфическими к нему IgE на поверхности тучной клетки и базофилов, приводя к их активации и высвобождению биологически активных медиаторов (гистамина, триптазы, цистеин-лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов). Эти медиаторы вызывают отек слизистой дыхательных путей и бронхokonстрикцию – ключевые симптомы раннего аллергического ответа. События, вызванные медиаторами тучных клеток и базофилов во время раннего ответа, приводят к выработке и высвобождению цитокинов, таких как IL-3, -4, -5 и -13, хемокины и ГМ-КСФ, которые рекрутируют нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, Т-клетки и макрофаги в область воспаления (рис. 5) [226]. Этот процесс, известный как поздний аллергический/астматический ответ, развивается спустя часы после контакта

с аллергеном и способствует гиперсекреции слизи, воспалению дыхательных путей и развитию БГР – основного клинического маркера БА. Поздний ответ может переходить в хронический воспалительный, вызываемый повторным воздействием специфического аллергена, стимулирующего аллерген-специфические Th2 и тучные клетки. Последние, в свою очередь, способствуют дополнительной продукции IgE и росту эозинофилии. IgE регулирует экспрессию FcεRI на тучных клетках и базофилах: высокий уровень IgE в сыворотке крови приводит к высокой экспрессии рецепторов и активации клеток в ответ даже на небольшой антигенный стимул [226]. Помимо запуска и поддержания аллергического воспаления в нижних дыхательных путях IgE через FcεRI плазмоцитоидных дендритных клеток редуцирует продукцию IFN I типа, снижая анти-вирусный иммунитет. Участие IgE в формировании аллергического воспаления осуществляется через активацию не только FcεRI, но и низкоаффинного рецептора (CD23, или FcεRII), расположенного преимущественно на В-лимфоцитах. Взаимодействуя с FcεRII на В-клетках, IgE активирует их способность захватывать аллерген и, таким образом, усиливать аллергическую реакцию, через FcεRII IgE

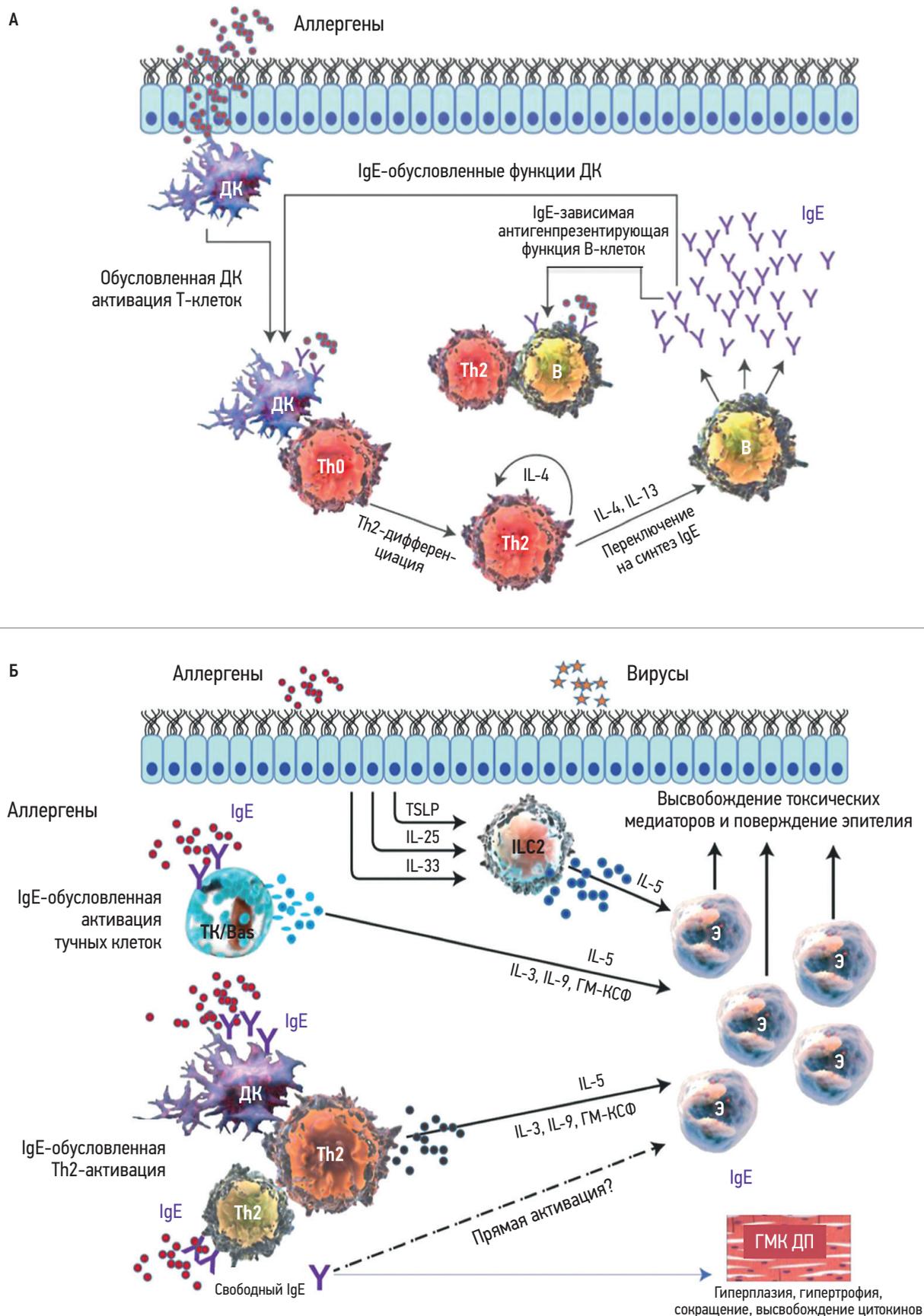


Рис. 5. Роль иммуноглобулина E в аллергическом каскаде (по Matucci A. et al., 2018 [228]): А – фаза сенсibilизации от распознавания антигенов к синтезу IgE; Б – эффекторная фаза раннего и позднего ответа
 Примечание: ДК – дендритные клетки; Th – Т-хелпер; IL – интерлейкин; ТК – тучные клетки; Б – базофилы; В – В-клетки; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; Э – эозинофилы; GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор; ГМК ДП – гладкомышечные клетки дыхательных путей).

способствует выживаемости, повышает миграцию эозинофилов, индуцирует высвобождение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и процесс ремоделирования [227]. Таким образом, активация аллергического каскада IgE при постоянной стимуляции аллергеном приводит к возникновению хронического аллергического воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА, при этом IgE является ключевым поддерживающим элементом этого порочного круга.

Однако роль IgE не исчерпывается только описанным процессом. Важным аспектом его патогенетического участия является влияние на процесс ремоделирования, обусловленный наличием Fc ϵ RI и Fc ϵ RII на гладкомышечных клетках дыхательных путей, причем не только косвенно — за счет индукции и поддержания эозинофильного воспаления, но и непосредственно. В исследованиях *in vitro* на гладкомышечных клетках из биопсийного материала стенки бронхов больных БА по сравнению с контролем (здоровые субъекты) было показано, что IgE дозозависимо повышает депозицию экстрацеллюлярного матрикса и общего коллагена (особенно значимо — коллагена I и III типов) у пациентов с БА [229, 230]. В этих же исследованиях было продемонстрировано, что IgE дозозависимо повышает депозицию фибронектина и более значимо стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в образцах больных БА, по сравнению со здоровыми лицами. Важно, что IgE влиял на процесс ремоделирования изолированно, без присутствия аллергена, и добавление последнего не привело к усилению действия. При этом предварительная (30–60 мин) обработка клеток анти-IgE-антителами (омализумабом) уменьшает эти процессы у больных БА [229, 230]. Проведенные *in vitro* работы были подтверждены клиническим исследованием, показавшим, что добавление омализумаба к обычной терапии БА в течение 16 нед. привело к значительному уменьшению толщины стенки дыхательных путей [231]. В другом исследовании сообщалось, что лечение омализумабом в течение 1 года позволило уменьшить толщину ретикулярной базальной мембраны, а также инфильтрацию эозинофилами слизистой бронхов у пациентов с БА [232].

Аллергический фенотип T2-БА обычно проявляет себя в детстве (до 12 лет), и большинство пациентов хорошо отвечают на терапию ГКС. Зачастую такая БА ассоциирована с другими заболеваниями, связанными с T2-воспалением, такими как аллергический ринит, атопический дерматит / экзема и эозинофильный эзофагит.

Неаллергическая T2-астма

Другим четко определенным подфенотипом T2-БА является поздняя эозинофильная T2-БА с началом во взрослом возрасте, обычно связанная с заболеванием околоносовых пазух, полипозом носа, иногда с АИРЗ (аспирин-индуцированным респираторным заболеванием) и гораздо реже — с аллергией.

Несмотря на сходное повышение T2-биомаркеров, многие факторы отличают БА, дебютировавшую во взрослом возрасте, от начавшейся в детском возрасте. Этот фенотип возникает как внутренняя (эндогенная) БА и идентифицируется в большинстве кластеров, включающих воспалительные переменные [233, 234]. В отличие от БА с ранним началом, данный субфенотип менее чувствителен к кортикостероидам и часто требует лечения системными ГКС (сГКС). Вместе с тем реже встречаются острые тяжелые обострения, требующие инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (за исключением реакции на нестероидные противовоспалительные препараты у восприимчивых пациентов). Необходимо отметить, что T2-воспаление при этом фенотипе подтверждается сильным ответом на блокаду IL4R α , как клинически, так и биологически в ткани назального полипа, где наблюдается заметное снижение хемокинов T2 [235]. Важно отметить, что IL-5 является критическим цитокином для этого фенотипа. По крайней мере в 2 исследованиях отмечена большая эффективность ингибирования пути анти-IL-5 у пациентов с этим эозинофильным фенотипом T2-БА, дебютировавшем во взрослом возрасте, по сравнению с заболеванием, начавшемся в детстве [236, 237]. Высокая степень чувствительности к анти-IL-5/5R (в отношении БА) и блокада IL-13 посредством анти-IL-4R α -терапии подтверждают предполагаемую механистическую связь с клетками ILC2.

Относительно недавно выявленные ILC представляют собой уникальную группу врожденных иммунных клеток, не имеющих аллерген-распознающих рецепторов, характерных для T- и B-лимфоцитов, и играющих 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, -1 β и TSLP. По аналогии с T-клетками, продуцирующими различные цитокины и определяющими их тип (тип 1 — Th1, тип 2 — Th2, тип 3 — Th17 и Th22), ILC также подразделены на 3 типа по профилю цитокинов и функциональной активности: ILC1, ILC2 и ILC3 — по сути, копии соответствующих типов T-клеток [238]. Так, ILC1 продуцируют IFN- γ и TNF- α , ILC2 — те же цитокины, что и Th2 (IL-5, -9, -13), а ILC3 — IL-17A, IL-22, GM-CSF и TNF- α . Выявление ILC2 в легких, где они могут активно продуцировать IL-5 и IL-13 в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий, привело к новому пониманию механизма, лежащего в основе БА (рис. 4). Во многих экспериментах продемонстрирована важная роль ILC2 в аллергической БА. Причем экспозиция сенсibilизированных мышей с *Alternaria alternata* приводила к росту уровня IL-33, обусловленного ILC2, и формированию стероид-резистентной БГР [239]. Респираторные вирусы стимулируют продукцию IL-25 и IL-33 эпителиальными клетками дыхательных путей, что,

в свою очередь, приводит к активации ILC2 с последующей продукцией IL-5 и IL-13, развитием эозинофильного воспаления и БГР. Таким образом, респираторные вирусы, стимулируя ILC2, могут приводить к развитию БА или ее обострению. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что ILC2, ILC3, а также Th17 могут играть важную роль в формировании стероид-резистентной БА [238].

Хотя считается, что тучные клетки и/или базофилы также задействованы в механизмах развития поздней эозинофильной Т2-БА, особенно в отношении АИРЗ, концентрации специфического сывороточного IgE часто бывают низкими. Лейкотриены также играют значимую роль при этом фенотипе БА. У этих пациентов они вырабатываются в большом количестве, а ингибирование 5-липоксигеназы или применение ингибиторов рецепторов цис-лейкотриенов улучшает исходы, особенно у пациентов с чувствительностью к аспирину. Эпителиальный и эозинофильный / Т2-связанный фермент 15 липоксигеназа-1 (15LO1) также представляется важным для этого фенотипа. Недавнее исследование РНК-секвенирования отдельных клеток подтверждает первичную связь с эпителиальными клетками полипов верхних дыхательных путей / носа. Эти данные по мРНК были подтверждены на уровне белка, где 15LO1 был необходим для экспрессии эозинофильного хемокина эотаксин-3/CCL26 [240, 241]. В метаанализе полногеномных исследований был идентифицирован полиморфизм кодирующего одиночного нуклеотида (SNP) в 15LO1, связанный с мутацией потери функции, сильно защищающей от развития полипов [242]. Наконец, у некоторых пациентов с фенотипом поздней Т2-БА были идентифицированы локальные аутоантитела в мокроте, но связь с системными аутоиммунными реакциями неясна [243].

Тяжелая Т2-астма

У некоторых пациентов отмечается выраженная активность Т2-воспаления, несмотря на применение высоких доз иГКС. В этих случаях на Т2-реакции могут влиять дополнительные иммунные пути, различные источники клеток и воспаление более дистальных отделов легких. Исследования дистальных отделов легких при Т2-БА немногочисленны. Тем не менее в эпителиальных клетках дистальных отделов дыхательных путей были зарегистрированы повышенная экспрессия генов Т2-цитокинов [244]. В исследовании ATLANTIS было отмечено, что дисфункция мелких бронхов присутствует у всех пациентов с БА, но особенно выражена при тяжелой форме [245]. Малые дыхательные пути недоступны для большинства иГКС с крупными частицами и достижимы только для сГКС, что определяет частое назначение таких препаратов при тяжелой форме заболевания. Также выявлено усиленное воспаление ткани мелких дыхательных путей, в т. ч. наличие

тучных клеток в их внутренних и наружных стенках у пациентов с БА высокой тяжести [246].

У пациентов с очень тяжелой БА и зависимостью от сГКС при видеоторакоскопической биопсии тканей были выявлены неказеозные гранулемы в дистальном отделе легкого в подмножестве, без связи с эозинофильным гранулематозом с полиангитом. Наличие гранул предполагает другой иммунный ответ в дополнение к стойкому Т2-воспалению и наличию тучных клеток [247]. Традиционно БА связывают с аллергическим, а не с аутоиммунным воспалением, однако выяснилось, что многие из этих очень тяжелых пациентов имеют личную или семейную историю аутоиммунного заболевания, чем подтверждается потенциальное участие аутоиммунитета.

Сообщалось также, что путь IL-6 активируется в связи с повышенной эозинофилией в крови и инфльтрацией Т-клетками и/или макрофагами дыхательных путей у пациентов с более тяжелой степенью заболевания и склонностью к обострению, наряду с усилением врожденных иммунных путей (IL-1 β , Toll-подобные рецепторы – TLR) [248]. Важно отметить, что авторами не получены подтверждения роста системного IL-6 при этом сложном фенотипе Т2-БА, в отличие от исследований, демонстрирующих связь ожирения, БА и повышенного уровня IL-6 в сыворотке.

У некоторых пациентов с тяжелой Т2-БА также доказан очень высокий уровень экспрессии генов Т2-воспаления в мокроте, связанного с пожилым возрастом, ухудшением функции легких и более тяжелым течением заболевания [249]. Этот «ультравысокий» Т2-фенотип наблюдался в связи с увеличением количества дендритных клеток CD11b+/CD103-/IRF4+ в мокроте. Остается неясным, влияют ли они антиген-зависимым путем на этот фенотип и связанную с ним тяжесть заболевания [213].

Как известно, три из существующих биологических препаратов, направленных на Т2-воспаление, показали эффективность при тяжелой, зависимой от сГКС БА, подтверждая важную роль Т2-иммунитета при этом фенотипе. Между тем некоторые из наиболее тяжелых пациентов остаются невосприимчивыми к таргетным методам лечения, несмотря на повышение традиционных Т2-биомаркеров [250–252]. Индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), основной фермент, способствующий образованию NO в дыхательных путях человека, повышается под действием IFN- γ , а также IL-4 и IL-13. Таким образом, можно предположить, что рост уровня FeNO может быть вызван не только Т2-воспалением [253]. Многие дополнительные факторы вызывают эозинофилию крови – можно предположить, что и другие факторы, не связанные с Т2, могут повышать эти биомаркеры. Это подтверждает необходимость выявления более специфических биомаркеров Т2-воспаления, особенно с учетом того, что для его подавления используются дорогостоящие биологические препараты.

Биомаркеры T2-астмы

Биомаркер является измеримым показателем, с помощью которого можно оценить нормальные или патологические биологические процессы либо фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство [254]. Действительный, валидный, биомаркер соответствует нескольким ключевым критериям:

- позволяет различать состояние болезни и здоровья в силу высоких положительных и отрицательных прогностических значений;
- дает возможность судить о прогнозе заболевания и клинических результатах;
- меняется с прогрессированием заболевания и «нормализуется» при успешном лечении;
- надежен и воспроизводим в клинических условиях с небольшими или отсутствующими ежедневными колебаниями;
- легко определим в условиях реальной практики и эффективен с точки зрения стоимости [255].

В последние годы предпринимались постоянные усилия по выявлению биомаркеров, применимых в клинической практике для лечения БА. Однако было описано лишь несколько биомаркеров, указывающих на БА с высоким уровнем T2-воспаления (IgE, эозинофилы в крови и/или мокроты, FeNO и периостин), причем их применение в диагностике, прогнозе и терапии до сих пор остается неоднозначным [212].

Эозинофилы мокроты

При T2-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 $> 3\%$ от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [256]. Индуцированная мокрота — это неинвазивный метод, который позволяет количественно определить паттерн воспалительных клеток в дыхательных путях пациентов с БА [257]. Чтобы получить образцы для анализа мокроты, пациенты ингалируют 3%-ный гипертонический раствор хлорида натрия в течение 20 мин. Откашливаемую все это время мокроту центрифугируют, окрашивают и анализируют путем количественного определения числа различных типов клеток в образце [257].

Результаты многочисленных исследований подтверждают важную роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА. Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа заболевания считают определение эозинофилов в мокроте. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью ($> 80\%$) и специфичностью (95%) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА [258]. Рост количества эозинофилов (в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ),

или в слизистой бронхов) связан с неадекватным контролем симптомов [258] и у многих пациентов является патогномичным признаком тяжелой неконтролируемой БА. Увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях и периферической крови ассоциируется с увеличением частоты обострений заболевания, высоким бременем симптомов и нарушением функции легких: выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в провокационном тесте с метахолином; эозинофилия мокроты часто прямо коррелирует с уровнем FeNO [259]. Напротив, поддержание низкого числа эозинофилов сопровождается меньшим числом обострений и госпитализаций.

Количество эозинофилов в индуцированной мокроте может быть использовано в качестве маркера адекватности проводимой противовоспалительной терапии. Установлено, что коррекция объема терапии противовоспалительными средствами на основании показателей содержания эозинофилов мокроты привело к значимому сокращению количества тяжелых обострений БА и госпитализаций по этому поводу, по сравнению со стандартной терапией (на основании рекомендаций Британского торакального общества) [260]. Вместе с тем следует отметить, что дозы ИГКС и оральных ГКС в группах, получавших лечение, базирующееся на 2 разных подходах (с коррекцией по эозинофилии мокроты и по выраженности симптомов, соответствующих британским национальным рекомендациям), статистически значимо не отличались.

Руководство GINA (*Global Initiative for Asthma* — Глобальная инициатива по БА) рекомендует использовать количество эозинофилов в мокроте пациентов с БА (особенно тяжелой или плохо контролируемой) для корректировки лечения ГКС в центрах, которые имеют опыт работы с этой методикой [261]. Определение эозинофилии мокроты является не только подтвержденным биомаркером для кортикостероидной, но и для биологической терапии [262]. Моноклональные антитела против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) улучшали качество жизни и снижали частоту обострений у пациентов с эозинофилией мокроты $> 3\%$ [263, 264]. Дупилумаб, таргетная терапия против IL-4R α , которая модулирует путь IL-4/IL-13, также улучшает контроль над БА и функцию легких у больных БА с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$) [265]. Однако получение индуцированной мокроты — технически трудоемкий процесс, недоступный в условиях рутинной клинической практики (требуется лаборатория и обученный персонал), что существенно ограничивает ценность эозинофилии мокроты в качестве биомаркера.

Эозинофилы крови

Определение уровня 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. с аллергической и эозинофильной. Исследование, проведенное на обширной когорте в Великобритании, показало, что у пациентов с количеством эозинофилов в крови > 400 клеток в 1 мкл значительно чаще возникали серьезные обострения БА (ОШ – 1,42), острые респираторные симптомы (ОШ – 1,28), а шансы на достижение общего контроля над БА снижались (ОШ – 0,4), чем у лиц с количеством эозинофилов ≤ 400 клеток в 1 мкл [266]. Другое исследование показало, что эозинофилия в крови (> 400 клеток в 1 мкл) является фактором риска обструкции дыхательных путей у пациентов с БА (даже у тех, у кого нет симптомов) и предсказывает прогрессивное снижение функции легких независимо от статуса курения [267].

Содержание эозинофилов в крови может предсказать ответ на терапию ГКС. У детей с atopической БА и эозинофилией ≥ 300 клеток в 1 мкл ежедневное использование иГКС связано с увеличением числа дней контроля над БА и снижением частоты обострений [267]. Данные предыдущих исследований показали, что количество эозинофилов в крови может быть полезным для мониторинга ответа на пероральные ГКС: корректировка дозы для поддержания уровня эозинофилов в крови < 200 клеток в 1 мкл была успешной в предотвращении обострений, улучшении контроля над БА и в результате позволила использовать меньшую дозу преднизолона [268]. Повышение дозы иГКС связано с уменьшением эозинофилии в крови [269], но исследования о подборе дозы иГКС на основании мониторинга эозинофилов в крови с целью поддержания контроля над БА на данный момент отсутствуют.

С учетом сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения эозинофилов в крови. При этом пороговым значением в настоящее время считают показатель ≥ 150 клеток в 1 мкл, который является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА. В недавнем исследовании показано, что у курящих и некурящих пациентов с БА зрелого возраста диагностическая точность определения эозинофилов в крови и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов [270]. Пороговое значение эозинофилов в крови $< 0,09 \times 10^9 / \text{л}$ было ассоциировано с отсутствием эозинофилии дыхательных путей у 92% пациентов, в то время как значение $\geq 0,41 \times 10^9 / \text{л}$ связано с содержанием эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ от общего количества лейкоцитов у 95% пациентов [270]. Поэтому 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), против рецептора IL-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов IL-4/IL-13 (дупилумаб) [271–274]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток в 1 мкл для большинства биологических препаратов, за исключением дупилумаба (≥ 150 , но $\leq 1\,500$ клеток в 1 мкл, а для стероидозависимой БА – независимо от уровня эозинофилов в крови) и реслизумаба (400 клеток в 1 мкл). Во многих исследованиях отмечалась следующая тенденция: чем выше уровень эозинофилов крови, тем лучше ответ на биологические препараты, по сравнению с пациентами без эозинофилии крови.

Измерение фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе

NO играет ключевую роль в биологии легких в качестве бронходилататора и медиатора воспаления и вырабатывается в легких во время превращения аминокислоты L-аргинин в L-цитруллин под действием фермента – NO-синтазы. Оксид азота образуется в эпителии дыхательных путей в результате индуцибельной активации NO-синтазы в процессе аллергического воспаления [275]. Уровень FeNO < 25 ppb (частей на миллиард) является нормальным у взрослых, а уровень > 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 со ссылкой на клинический контекст [276]. Определение FeNO, выступающего суррогатным маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях, – относительно простой, быстрый, неинвазивный и воспроизводимый метод. Эксперты ATS и Европейского респираторного общества стандартизовали метод измерения FeNO с целью применения в лечении БА [277]. 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 [278, 279]. У больных БА эозинофилия мокроты зачастую прямо коррелирует с содержанием FeNO. Его определение может использоваться для выявления низкой приверженности к стероидной терапии, поскольку этот биомаркер очень чувствителен к иГКС. Это же его свойство можно использовать для выявления пациентов, рефрактерных к ГКС-терапии, для которых целесообразно подобрать другой вид лечения вместо эскалации доз иГКС. Несмотря на то, что FeNO является признанным и воспроизводимым маркером БА, результаты клинических исследований по оценке этого маркера для подбора терапии БА довольно противоречивы.

В рандомизированном исследовании 118 пациентов с БА не было показано разницы в частоте обострений и дозе иГКС на протяжении года терапии на основании измерений FeNO и традиционного клинико-функционального подхода [280]. Еще 2 исследования тоже не показали разницы в частоте обострений БА, хотя в одном из них доза иГКС была снижена [279], а в другом выраженность БГР у детей снизилась [281]. В последнем случае терапию подбирали в соответствии с уровнем FeNO. Было показано снижение частоты обострений в группе беременных с БА, которым дозу иГКС подбирали на основании уровня FeNO, по сравнению с традиционным назначением иГКС на основании клинико-функциональных параметров [282]. Пациенты с повышенным уровнем FeNO проявили больший эффект от терапии омализумабом. Именно FeNO стал лучшим предиктором ответа на омализумаб среди других биомаркеров [283]. Пациенты с тяжелой БА и уровнем FeNO ≥ 50 ppb проявляли лучший ответ на меполизумаб [284] или бенрализумаб [285]. Наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдалось у пациентов с высоким профилем 2 биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), что свидетельствует о целесообразности применения комплекса биомаркеров у больных тяжелой БА. Более того, при лечении дупилумабом происходило постепенное снижение уровня FeNO [273].

Периостин

Периостин – матриксный протеин, которые секретируется эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на воздействие IL-13, стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, а также снижает эластичность бронхиального эпителия. Периостин ассоциирован с развитием фиброза и коррелирует с выраженностью эозинофильного воспаления в дыхательных путях, видимо, являясь важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [286]. Экспрессия периостина усилена в дыхательных путях пациентов с БА и может быть измерена в сыворотке крови пациентов. Повышение его уровня в сыворотке крови связано с более выраженной и зачастую фиксированной обструкцией дыхательных путей [287, 288] и более заметным снижением функции легких [289, 290]. В ряде исследований пациенты с плохо контролируемой БА, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значимо больший эффект в ответ на анти-IL-13-препараты лебрикизумаб и трабекинумаб, что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против IL-13 будет наиболее эффективной. В настоящее время применение этого биомаркера ограничено необходимостью установить и валидировать пороговые (высокие и низкие) уров-

ни периостина в крови и стандартизовать методику определения этого биомаркера. Кроме того, специфичность периостина в отношении БА может быть под вопросом, если учесть его роль при поражении почек, метастатических опухолях, переломах костей и остеопорозе.

Иммуноглобулин E

К IgE относятся антитела, опосредующие реакции гиперчувствительности 1-го типа и играющие ключевую роль в патогенезе аллергической БА. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами к нему на тучных клетках и базофилах, в конечном итоге приводя к продукции T2-цитокинов и развитию эозинофильного воспаления в дыхательных путях. При этом действие IL-4 является ключевым звеном в переключении синтеза В-лимфоцитами иммуноглобулинов на класс IgE [291]. Сывороточный IgE также тесно связан с риском развития БА [292]. Исследования, проведенные на педиатрических когортах больных, показали, что более высокий сывороточный IgE связан с атопией (повышенной чувствительностью к аэроаллергенам), БГР, утолщением бронхиальной стенки и более тяжелой БА [293]. Значительная обратная связь ранее была обнаружена между общим сывороточным IgE и ОФВ₁/ФЖЕЛ в общей популяции, независимо от статуса курения и БА [294]. 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. Выше уже отмечалось, 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. Проспективное исследование показало, что снижение уровня свободного сывороточного IgE по сравнению с исходным уровнем после 16–32 нед. лечения омализумабом было связано со снижением числа обострений БА в последующие 2 года наблюдения [295].

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.

Не-T2- или T2-низкая астма

Определение фенотипа без T2 или с низким уровнем T2-воспаления определяются отсутствием T2 признаков и биомаркеров в противоположность наличию/активации признаков других иммунных ответов. К сожалению, этот подход сильно зависит

от определений, используемых для определения признаков Т2-иммунного ответа. Измерение эозинофилии мокроты, эозинофилов крови или FeNO с большей вероятностью выявит повышенный уровень Т2, поскольку будет собрано больше измерений или проанализированы биомаркеры. Кроме того, использование пороговых значений ≥ 3 по сравнению с $\geq 1,5\%$ для эозинофилов мокроты или FeNO > 19 по сравнению с > 25 или даже > 35 частей на миллиард дает очень разные проценты пациентов с Т2-высоким и Т2-низким воспалением. Таким образом, процент БА, которая существует при отсутствии какого-либо повышения Т2-биомаркера или даже гранулоцитарного воспаления в течение определенного периода времени, в настоящее время неизвестен. НеТ2-БА обычно ассоциируется с более поздним началом заболевания, длительным течением болезни иногда применением высоких доз кортикостероидов, более легким и стабильным течением заболевания и, вероятно, чаще всего с ожирением [296, 297]. Функция легких, как правило, лучше, часто с меньшей обструкцией, измеренной по ОФВ₁/ФЖЕЛ, что, возможно, способствует меньшему бронхолитическому ответу, обычно наблюдаемому у этих пациентов [298]. У пациентов может быть выраженная симптоматика, но, как правило, меньше угрожающих жизни обострений [233, 299]. Чаще всего они плохо реагируют на кортикостероиды, даже при системном введении. Несмотря на это, их часто лечат этими препаратами в течение длительного периода времени, что только усугубляет ожирение и метаболическую дисфункцию [213].

БА, связанная с ожирением

Ожирение в сочетании с БА ухудшает симптомы и функцию легких у большинства пациентов, а характеристики, связанные с этим признаком, влияют на фенотип БА. Вместе с тем, у многих пациентов с тяжелой БА ожирение связано с персистирующим Т2-воспалением. Это персистирующее Т2-воспаление лечится повышением доз ГКС, как правило, с умеренными улучшениями, но с повышением аппетита, снижением уровня физической активности и увеличением веса. У этих пациентов ожирение является помехой, а не причиной заболевания [296, 297]. Не очень ясно, усугубляет ли ожирение Т2-воспаление или скорее запускает другой метаболический или иммунный путь, который аддитивно или синергетически взаимодействует с Т2-воспалением?

Однако, существует иная группа пациентов с БА и ожирением: как правило, это женщины с поздним началом БА и незначительными/отсутствием признаков Т2 воспаления [300, 301]. У них наблюдаются выраженные симптомы, умеренное снижение ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также малая обратимость обструкции бронхов после β_2 -агонистов. Все больше данных указывают на метаболическую дисфункцию

у этих пациентов, которая отслеживается по уровням С-реактивного белка и IL-6 в крови [302]. Изменения в микробиоме кишечника могут дополнительно способствовать этой метаболической дисфункции [303]. Гипертония и диабет, низкая функция легких и обострения более вероятны у пациентов с ожирением и повышенным уровнем IL-6. Таким образом, IL-6 может быть биомаркером метаболической дисфункции. Необходимы исследования, которые позволили бы определить, улучшает ли клинический сценарий специфическая блокада этого пути у пациентов БА с повышенным уровнем IL-6.

Другие возможные механизмы не Т2-БА с ожирением включают различные механические аномалии, такие как преждевременное закрытие мелких дыхательных путей в связи с увеличением жировой ткани. Интересно, что окружность талии связана с абсолютной ФЖЕЛ, но не с закрытием дыхательных путей, вызванным метахолином, в то время как индекс массы тела имеет более тесную связь [304]. Связанное с ожирением снижение ФЖЕЛ во время провокации метахолином, которое, как считается, вызвано закрытием дыхательных путей, может быть не реактивной бронхоконстрикцией в традиционном понимании, а скорее компрессионным, метаболическим или даже связанным с утомлением процессами. Учитывая отсутствие Т2-воспаления, маловероятно, что такие пациенты будут реагировать на современные противоастматические препараты. Скорее всего, ответ будет плохим также на ГКС и β_2 -агонисты. Эффективной терапией для них, по-видимому, в первую очередь является снижение массы тела. Таким образом, некоторые фенотипы ожирения можно рассматривать как вызванное ожирением торакальное заболевание с вторичными эффектами дыхательных путей, в отличие от первичного процесса дыхательных путей, более традиционно связанного с БА [213].

Нейтрофильная астма

Нейтрофильная БА продолжает рассматриваться в качестве клеточного фенотипа [305], который остается одним из наиболее часто изучаемых, о чем свидетельствуют обзорные статьи [306]. Однако специфичность этого фенотипа остается неясной. Тяжелая БА, отличная от 2-го типа, зачастую характеризуется нейтрофилией дыхательных путей [307]. Эта воспалительная картина может быть вызвана несколькими агентами, включая бактериальные и вирусные инфекции, курение сигарет, загрязнители воздуха и профессиональные химикаты. Такие триггеры окружающей среды активируют врожденные иммунные рецепторы, включая TLR и рецепторы распознавания образов (PRR), экспрессируемые на поверхности как эпителиальных, так и иммунных и воспалительных клеток дыхательных путей. Стимуляция TLR приводит к активации иммунных ответов, управляемых Th1- и Th17-лимфоцитами [308]. В частности, дифференцировка клеток Th17 требует скоординированного вмешательства транс-

формирующего фактора роста- β , а также IL-1 β , -6 и -23. Кроме того, взаимодействия PRR с молекулярными паттернами, связанными с опасностью (DAMP), и молекулярными паттернами, связанными с патогенами (PAMP), активируют инфламмасому NLRP3 (семейство рецепторов, подобных домену олигомеризации, связывающему нуклеотиды, пирриновый домен, содержащий 3 активации) [309]. Последний состоит из внутриклеточного мультибелкового комплекса, ответственного за стимуляцию каспазы-1 – протеазы, которая превращает предшественник IL-1 β в биологически активный цитокин, играющий важную роль в фиксации иммунофенотипа Th17. Этот воспалительный путь также вовлечен в патофизиологию бронхиальной гиперреактивности, связанной с ожирением. При тяжелой БА нейтрофильному воспалению дыхательных путей и поляризации Th17 также способствует нетоз – процесс, вызываемый инфекционными или неинфекционными стимулами. В данном случае нетоз состоит в высвобождении нейтрофильных ловушек (NET) – каркасных структур, которые состоят из внеклеточной ДНК, гистонов и зернистых белков, вытесняемых нейтрофилами; таким образом, формируются безъядерные элементы, называемые цитопластами [310]. После дифференцировки и активации лимфоциты Th17 играют центральную роль в индукции, сохранении и усилении нейтрофильной БА. Действительно, как Th17-лимфоциты, так и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3) секретируют IL-17A и IL-17F, которые избыточно экспрессируются в биоптатах бронхов у некоторых пациентов с тяжелой БА. В связи с этим следует отметить, что большое количество ILC3 присутствуют в жидкости БАЛ у пациентов с тяжелой БА [311]. Действуя на уровне бронхиальных эпителиальных клеток, субэпителиальных фибробластов дыхательных путей и моноцитов/макрофагов, IL-17A и IL-17F значительно увеличивают выработку мощных хемотактантов нейтрофилов, таких как CXCL8 (IL-8) и CXCL1 (GRO- α). IL-17-зависимая нейтрофильная БА часто связана с фармакологической резистентностью к ГКС, подавляющим апоптотическую гибель нейтрофилов и продлевающим их выживание [312]. Помимо Th17-клеток, в тяжелой нейтрофильной БА также играют роль (незначительную) IL-12-управляемая дифференцировка и активация Th1-клеток [313]. Фактически количество клеток Th1 и продукция цитокина Th1 IFN- γ увеличиваются при тяжелой БА [313].

При тяжелой форме заболевания также часто является смешанный нейтрофильно-эозинофильный эндотип. Действительно, линии клеток Th2/Th17, высвобождающие как IL-4, так и IL-17A, обнаружены в образцах крови, полученных от пациентов с БА [314]. Более того, в жидкости БАЛ, взятой у пациентов с тяжелой БА, присутствуют двойные положительные клоны Th2/Th17, секретирующие большое количество IL-4 и IL-17 [315]. В частно-

сти, эти Т-лимфоциты БАЛ могут характеризоваться одновременной экспрессией 2 транскрипционных факторов – GATA3 и ROR γ t; первый необходим для фиксации клеток Th2, второй – для поляризации Th17 [316].

Малогранулоцитарная БА является еще одним фенотипом/эндотипом, по-видимому, характеризующимся диссоциацией между ограничением воздушного потока и воспалением бронхов, на что указывает отсутствие соответствующей гранулоцитарной инфильтрации стенок дыхательных путей [297]. Поэтому была выдвинута гипотеза, что малогранулоцитарная БА является следствием структурных изменений гладкомышечных клеток дыхательных путей [297]. Однако даже при существенном отсутствии эозинофилов и нейтрофилов нельзя однозначно исключить участие воспалительных механизмов [313]. Действительно, другие типы воспалительных клеток, такие как тучные клетки, могут проникать в слой гладкомышечных клеток дыхательных путей, тем самым высвобождая медиаторы, участвующие в ограничении воздушного потока, ремоделировании дыхательных путей и ГРБ [317].

T2-ассоциированные заболевания

Исследования последних лет показывают, что T2-воспаление лежит в основе целого ряда заболеваний, причем не только респираторного тракта, но и кожи, гастроинтестинального тракта. Атопический дерматит, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит (ХПРС), T2-БА, эозинофильный эзофагит, эозинофильная ХОБЛ в большинстве своем имеют сходный тип воспаления и объединяются под названием T2-ассоциированных заболеваний. Хорошо известен такой феномен, как атопический марш, демонстрирующий взаимосвязи между аллергическими заболеваниями. Атопический дерматит, развивающийся в младенчестве или раннем детском возрасте, предвещает развитие БА и аллергического ринита и является отправной точкой для последующего формирования респираторной аллергии. Анализ 13 проспективных когортных исследований, включавшие в т. ч. наблюдение за детьми с рождения, показал, что у детей с атопическим дерматитом в раннем детстве риск развития БА в 2,14 раза выше, чем у детей без такового [318]. В другом исследовании распространенность АР и БА у 2 270 детей с диагностированным атопическим дерматитом составила почти 66%, т. е. к 3-летнему возрасту эти дети имели симптомы аллергического ринита либо БА или обоих заболеваний, причем их наличие коррелировало с плохим контролем дерматита [319]. По данным исследований, у ~ 45% больных атопическим дерматитом в дальнейшем развивается БА, а у 30–40% – аллергический ринит [320]. В настоящее время атопический дерматит представляется системным заболеванием, преимущественно обусловленным активностью Т-хелперов 2-го типа, при котором отмечена высокая распространенность

сопутствующих атопических состояний, в особенности у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением [321]. Нарушение целостности кожного барьера в силу генетических факторов (дефекты в гене филаггрина) или факторов окружающей среды, в т. ч. из-за расчесывания, приводит к облегченному проникновению аллергенов в кожу и активации иммунного ответа. Дендритные клетки презентуют аллергены наивным Т-клеткам, в результате чего те дифференцируются в Th2-клетки, продуцирующие T2-цитокины (IL-4, -5 и -13), и способствуют продукции аллерген-специфических IgE, связывающихся на поверхности эффекторных клеток с рецепторами. Кроме того, появляются Т-клетки памяти, специфичные к аллергену, которые могут мигрировать в другие органы-мишени. Таким образом, происходит сенсибилизация пациента к аллергену, и повторное взаимодействие с данным аллергеном может сопровождаться развитием различных

атопических заболеваний (рис. 6). Эпителиальная дисфункция характерна для 2-го типа воспаления и T2-ассоциированных болезней. При атопическом дерматите это многофакторная основная характеристика, включающая генетические факторы, такие как мутации филаггрина [322]. Дисфункция кожного барьера приводит к гиперстимулированным повреждающим иммунным реакциям, которые еще больше разрушают эпителий, создавая порочный круг. В последнее время было продемонстрировано, что IL-13 нарушает плотные контакты кожи и бронхиальный эпителий при атопическом дерматите и БА соответственно [323, 324]. Зрелые полипы у пациентов с ХПРС (отек стромы, отложение фибрина, потеря эпителиальных клеток) также представляют сниженную экспрессию молекул адгезии в сравнении со здоровой слизистой оболочкой [325].

Эпителий является не только пассивным физическим барьером, но и мощным модулятором

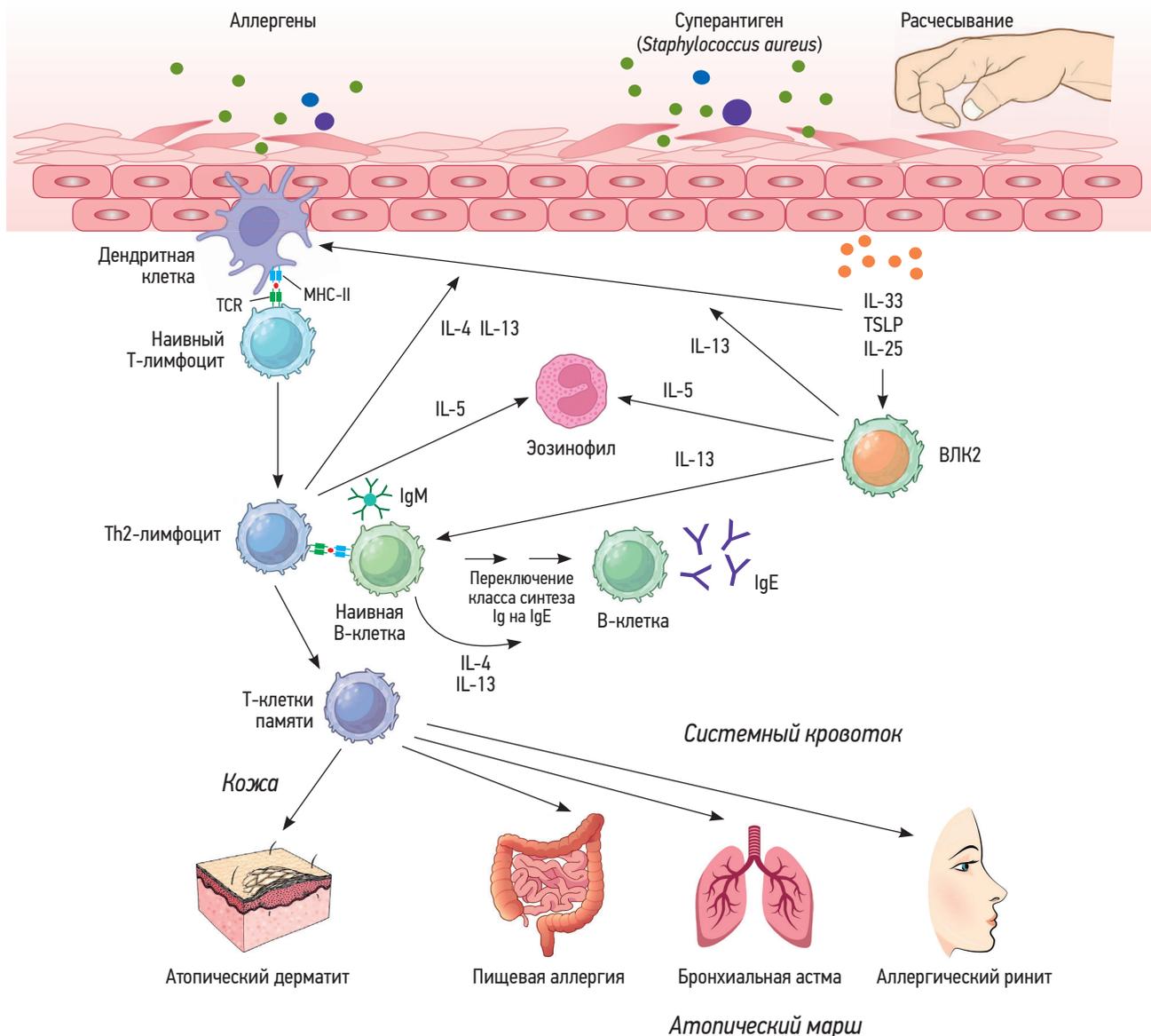


Рис. 6. Иммунологические механизмы атопического марша

иммунных реакций, прежде всего через секрецию аларминов (IL-25, IL-33, TSLP). TSLP из семьи IL-7 активирует клетки Лангерганса и преобразовывает их в про-Th2-фенотип при атопическом дерматите [326, 327]. И наоборот, стимуляция рецептора TSLP увеличивает секрецию IL-4 CD4+ Т-клетками [328]. TSLP из носовых полипов индуцирует более высокий уровень секреции IL-5 тучными клетками *ex vivo*, что показывает его важную роль в верхних дыхательных путях. Более высокая эпителиальная экспрессия TSLP обнаружена в бронхиальных биоптатах пациентов с БА, по сравнению со здоровыми добровольцами, и коррелирует с тяжестью заболевания [328]. Другим цитокином, секретируемым в основном эпителием, является IL-25, который гиперэкспрессируется в бронхиальной слизистой оболочке и дерме после воздействия на эпителий соответствующих аллергенов и триггеров, а также образуется в избытке в носовых полипах у пациентов с ХПРС [330, 331]. Примечательно, что рост продукции IL-25 в полипах связан с чувствительностью к ГКС [332, 333]. У пациентов с БА высокая экспрессия IL-25, определяемая в бронхиальной биопсии, связана с более высокой эозинофильной инфильтрацией, эозинофилами в мокроте и крови [334]. IL-33, член IL-1-семейства цитокинов, также участвует в воспалительной реакции 2-го типа. Этот цитокин вырабатывается не только эпителиальными клетками, но и клетками гладкой мускулатуры бронхов [335]. IL-33 вызывает сильную активацию врожденного иммунитета дыхательных путей 2-го типа, что приводит к эозинофильной инфильтрации [336]. В модели БА, воспроизведенной на мышах, с оценкой сокращения бронхов *ex vivo* стимуляция IL-33 коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей [337]. Генетические исследования при ХПРС также выявили связь между IL-33 и назальным полипозом [338]. Таким образом, цитокины-алармины про-T2 активируют Th2 и ILC2, приводя к гиперпродукции T2-цитокинов (IL-4, -5 и -13), формированию аллергической сенсibilизации и развитию преимущественно эозинофильного воспаления в тканях. T2-цитокины еще больше нарушают эпителиальные барьеры, приводя к формированию порочного круга «нарушение барьерной функции – нейроиммунная дисрегуляция – T2-воспаление».

Существуют четкие ассоциации между T2-ассоциированными заболеваниями. Они могут быть развивающимися последовательно или сопутствующими, например ХПРС и БА или атопический дерматит, аллергический ринит и БА. Учитывая общность патофизиологических механизмов, закономерно предположить, что уникальное таргетное лечение, нацеленное на иммунитет 2-го типа, способно привести к общему улучшению всех сопутствующих T2-заболеваний. Существуют доказательства этого, подкрепляемые сопутствующим улучшением состояния пациентов с БА и хроническим риносинуситом, БА и аллергическим ринитом, атопическим дерматитом

и БА. Другим интересным и пока нерешенным вопросом является потенциал терапии атопического дерматита в младенчестве с использованием специфического T2-лечения в том, что касается возможности сократить число респираторных заболеваний 2-го типа во взрослом возрасте. До сих пор нет данных, подтверждающих долгосрочный болезнь-модифицирующий эффект биопрепаратов при T2-заболеваниях. Возможным объяснением этого может быть нацеливание на конкретный цитокиновый путь без действия на общий иммунный T2-ответ, что наблюдается при аллерген-специфической терапии и приводит к болезнь-модифицирующему эффекту. Однако возможность лечить несколько заболеваний, воздействуя на общие патогенетические механизмы привлекательная цель для достижения в будущем. Но пока еще не хватает доказательств в поддержку таких стратегий. Междисциплинарная оценка пациентов, чтобы улучшить правильное распознавание и стратегию терапии различных заболеваний, опосредованных 2-м типом воспаления, является первым шагом к достижению этой цели. Безусловно, необходимы рандомизированные клинические, а также прагматические исследования, в которых оценивался бы междисциплинарный подход в сравнении со стандартным.

Литература

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222. <https://www.thelancet.com/gbd/summaries>.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998; 12: 315–335.
3. Janson C, Anto J, Burney P et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*. *Eur Respir J*. 2001; 18(3): 598–611.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
5. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102866. doi: 10.1183/13993003.02866-2021.
6. Pearce N, Sunyer J, Cheng S et al: Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. *Eur Respir J* 2000; 16(3): 420–426.
7. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in

- 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102865. doi: 10.1183/13993003.02865-2021.
8. Черняк Б.А. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и эффективность дифференцированных лечебных программ бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1999.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. М., 2012.
10. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992.
11. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Аллергология* 2002; 2: 10–15.
12. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области. *Пульмонология* 2001; 2: 50–55.
13. Burney P.G. The Burden of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7(49): 326–328.
14. Chuchalin A, Khaltayev N., Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD* 2014; 9 963–974.
15. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report. 1993 (National Institutes of Health Publ. 95 – 3659, January 1995). Bethesda, 1995. 1–176.
16. Burney P.G., Laitinen L.A., Perdrizet S. et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an International comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940–945.
17. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2022; 32(5): 651–660. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660.
18. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.
19. Dusser D, Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation. *Allergy*. 2007; 62: 591–604.
20. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259–1260.
21. Liu A.H. Hygiene theory and allergy and asthma prevention. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007; 21: 2–7.
22. Castro M., Kraft M. *Clinical Asthma*. Mosby Elsevier, 2008, 516 p.
23. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18(10): 1076–1083. doi: 10.1038/ni.3829.
24. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358(9288): 1129–1133.
25. Klintberg B, Berglund N, Lilja G et al. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1151–1157.
26. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 860–865. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.012.
27. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1): 358–364.
28. Nicolai T, von Mutius E: Pollution and the development of allergy: the East and West Germany story. *Arch Toxicol Suppl* 1997; 19: 201–206.
29. von Hertzen L, Makela, MJ, Petays T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 151–157.
30. Laatikainen T., von Hertzen L, Koskinen JP, et al. Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase. *Allergy* 2011; 66(7): 886–92.
31. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(8): 701–709.
32. Birzele LT, et al. Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy* 2017; 72(1): 109–119. doi: 10.1111/all.13002.
33. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56(5): 661–667.
34. Bjorksten B, Sepp E, Julge K et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516–520.
35. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E et al. Distinct patterns of neonatal gutmicroflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 129–134.
36. Vebo HC, Sekelja M, Nestestog R, et al: Temporal development of the infant gut microbiota in immunoglobulin E-sensitized and nonsensitized children determined by the GA-map infant array. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(8): 1326–1335.
37. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 948–955, e1–3.
38. Jiung Jeong and Heung Kyu Lee. The Role of CD4+ T Cells and Microbiota in the Pathogenesis of Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(21): 11822. Published online 2021 Oct 31. doi: 10.3390/ijms222111822.
39. Tiffany C.R., Bäuml A.J. Dysbiosis: From fiction to function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2019; 317: G602–G608. doi: 10.1152/ajpgi.00230.2019.

40. Hufnagl K., Pali-Schöll I., Roth-Walter F., Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42: 75–93. doi: 10.1007/s00281-019-00775-y.
41. Demirci M., Tokman H.B., Uysal H.K., Demiryas S., Karakullukcu A., Saribas S., Cokugras H., Kocazeybek B.S. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol. Et. Immunopathol.* 2019; 47: 365–371. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.009.
42. Oyama N, Sudo N, Sogawa H et al: Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 107(1): 153–159, 2001.
43. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, et al: Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun* 2005; 73(1): 30–38.
44. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al: *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121(8): 3088–3093.
45. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J: Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(6): 561–569.
46. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Europ Resp J* 2011; 38: 295–302.
47. Mei-Sing Ong, Dale T. Umetsu, Kenneth D. Mandl. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Asthma Allergy and Immunol* 2014; 112: 441–445.
48. Patrick D.M., Sbihi H., Dai D.L.Y. et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: Evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 1094–1105. doi: 10.1016/S2213–2600(20)30052-7.
49. Stokholm J., Thorsen J., Blaser M.J. et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12. doi: 10.1126/scitranslmed.aax9929.
50. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739–1745.
51. Eder W., Ege M., von Muttius E. The asthma epidemic. *N. Engl J. Med* 2006; 355: 2226–2235.
52. Schaub B., von Muttius E. Obesity and asthma, what are the link? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 185–193.
53. Kilpelainen M, Koskenvuo M., Helenius H, Terho E. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 256–263.
54. Janssen NA, Brunekreef B, van Vliet P et al. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergen sensitization, bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1512–1518.
55. Guarneri M., Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581–1592.
56. Ober C. Asthma genetics in the post-GWAS era. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: S85–S90.
57. Granell R., Henderson A.J., Timpson N. et al. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 685–694.
58. Tavendale R., Macgregor D.F., Mukhopadhyay S., Palmer C.N. A polymorphism controlling ORMDL3 expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 860–863.
59. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A. et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 69–80.
60. Liang L., Willis-Owen S.A.G., Laprise C., et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520: 670–674.
61. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(1): 1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.
62. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(1): 3–13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
63. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017; 278(1): 116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
64. Johansson E, Hershey GKK. Contribution of an impaired epithelial barrier to the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(2): 118–119. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.008.
65. Rubner F.J., Jackson D.J., Evans M.D. et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 501–507.
66. Lodge C.J., Lowe A.J., Gurrin L.C., et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 782–788.
67. Celedon J.C., Milton D.K., Ramsey C.D., et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 144–149.
68. Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2): 541–549.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
69. Суровенко Т.Н. Сенсibilизация к клещам домашней пыли и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме: дисс. ... докт. мед. наук. Владивосток, 2005.

70. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы. Диагностика и лечение. Saarbrücken, Germany, Palmarium Academic Publishing, 2012.
71. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С. Изучение специфического IgE-ответа на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены у больных бронхиальной астмой. *Иммунология* 1996; 4: 39–41.
72. Ильина Н.И. Аллергопатология в различных регионах по результатам клинико-эпидемиологических исследований: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
73. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тярленкова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. *Пульмонология* 1999; 1: 42–49.
74. Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервазиева В.Б. Сравнительное изучение популяций клещей домашней пыли и экспозиции клещевых аллергенов (Der I, Der II) в квартирах больных с атопией. *Пульмонология* 1994; 4: 19–24.
75. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология* 2003; 1: 11–15.
76. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Мокроносова М.А. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсibilизации к бытовым аллергенам у атопических больных. *Иммунология*. 2016; 37(1): 25–28.
77. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М. Значение клещей домашней пыли в развитии атопиию Российский аллергологический журнал. 2018; 3: 30–34.
78. Matsui E.C., Wood R.A., Rand C. et al. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 87–92.
79. Ownby D.R. Will the real inner-city allergen please stand up? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 836–837.
80. Черняк Б.А. Эпидемиология бронхиальной астмы//Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
81. Федоскова Т.Г. Сенсibilизация к аллергенам тараканов у больных атопической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к домашней пыли: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1996.
82. Liccardi G., Salzillo A., Calzetta L. et al. Can the presence of cat/dog at home be considered the only criterion of exposure to cat/dog allergens? A likely underestimated bias in clinical practice and in large epidemiological studies. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 61–64.
83. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008; 63(7): 857–864. doi: 10.1111/j.1398–9995.2008.01732.
84. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H et al. Does Pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS One* 2012; 7(8): e43214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043214>.
85. Fujimura KE et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(2): 410–412.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
86. Ownby DR, Johnson CC. Dogs, cats, and asthma: will we ever really know the true risks and benefits? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6): 1591–1592. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.021.
87. Tove Fall, Cecilia Lundholm, Anne K Örtqvist et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(11): e153219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3219.
88. Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015; 123(1): 6–20. doi: 10.1289/ehp.1307922.
89. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A. et al. Sensitization and exposure to pets: the effect on asthma morbidity in the US population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1): 101–107.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.019.
90. Brompt X., Charpin D., Haddi E. et al. Cat removal and Fel d I levels in mattresses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87(2): 595–596.
91. Hoppe Astrad, Musken H., Bergmann K. Ch. Allergische Erkarnkungen durch Katzenallergen. *Allergologie* 1995; 18(2): 65–74.
92. Berge M., Munir A.K., Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9(1): 25–30.
93. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(1): 110–122. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002.
94. Thacher JD, Gruziova O., Pershagen G. et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy.* 2017; 72(6): 967–974. doi: 10.1111/all.13102.
95. Snelgrove R.J., Gregory L.G., Peiro T. et al. Alternaria-derived serine protease activity drives IL–33-mediated asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 583–592 e6.
96. Tischer C., Weigl F., Probst A.J. et al. Urban dust microbiome: impact on later atopy and wheezing. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124: 1919–1923.
97. Osborne N. et al. Pollen exposure and hospitalization due to asthma exacerbations: daily time series in a European city. *Int J Biometeorol* 2017; 61: 1837–1848.
98. Schappi GF, Taylor PE, Staff IA et al. Immunologic significance of respirable atmospheric starch granules containing major birch allergen Bet v 1. *Allergy* 1999; 54: 478–83.
99. Grote M, Vrtala S, Niederberger V et al. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immu-

- nogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1140–1145.
100. Taylor PE, Flagan RC, Miguel AG et al. Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1591–1596.
101. Bacsı A, Choudhury BK, Dharajiya N et al. Sub-pollen particles: carriers of allergenic proteins and oxidases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(4): 844–850.
102. Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1750–1756.
103. D'Amato G., Chong-Neto H.J., Ortega O.P.M. et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020; 75(9): 2219–2228. doi: 10.1111/all.14476.
104. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017; 389(10082): 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
105. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T et al: Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol* 164(6): 505–517, 2006.
106. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007; 357(23): 2348–2358.
107. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, Zhong NS. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action. *Lancet* 2016; 388(10054): 1939–1951. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31597-5.
108. Modig L, Toren K, Janson C et al: Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1261–1267.
109. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al: Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6): 596–603.
110. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(3): 309–318.
111. Bowatte G, Lodge C, Khibbs L et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(1): 122–129.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.008.
112. Li N, Georas S, Alexis N, et al. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(2): 386–396. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.023.
113. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1736–1751. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.005.
114. Zhao R, Guo Z, Zhang R, et al. Nasal epithelial barrier disruption by particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ via tight junction protein degradation. *J Appl Toxicol* 2018; 38(5): 678–687. doi: 10.1002/jat.3573.
115. Brandt EB, Myers JMB, Acciani TH et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 295–303.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.043.
116. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70(3): 245–256. doi: 10.1111/all.12561.
117. Pawankar R, Holgate S, Canonica GW, Lockey R. WAO White Book on Allergy, 2011, 238 p.
118. Peters JM, Avol E, Navidi W et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 760.
119. Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000; 15: 470–477.
120. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: Diagnostic and management challenges. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016, 22, 53–58. doi: 10.1097/MCP.0000000000000221.
121. Kim S.Y., Sim S., Choi H.G. Active and passive smoking impacts on asthma with quantitative and temporal relations: a Korean Community Health Survey. *Sci. Rep.* 2018; 8: 8614. <http://www.nature.com/articles/s41598-018-26895-3>.
122. Bellou V., Gogali A., Kostikas K. Asthma and tobacco smoking. *J. Pers. Med.* 2022; 12: 1231. <https://doi.org/10.3390/jpm12081231>.
123. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999; 36: 257–264.
124. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI et al. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(6): 570–579.
125. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология* 2006; 5: 122–26.
126. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917–22.
127. Thomson NC, Chaudhuri R and E. Livingston. Asthma and cigarette smoking. *Eur Resp J* 2004; 24: 822–833.
128. St-Laurent J, Bergeron C, Pagé N et al. Influence of smoking on airway inflammation and remodel-

- ling in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 1582–1589. doi/10.1111/j.1365-2222.2008.03032.x.
129. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 392–396.
130. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
131. Graff S, Bricmont N, Moermans C et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir. Med.* 2020, 175, 106202.
132. Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Нагорнов Ю.С. и др. Бронхиальная астма и табакокурение. *Пульмонология* 2011; 12.
133. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM et al. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1048–53.
134. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226–33.
135. Tupper OD, Ulrik CS. Long-term predictors of severe exacerbations and mortality in a cohort of well-characterised adults with asthma. *Respir. Res.* 2021, 22, 269. doi: 10.1186/s12931-021-01864-z.
136. Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1170–1178.
137. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков. *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 3: 108–115.
138. Leson S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children. *J Asthma* 1995; 32: 285–94.
139. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: From risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020, 396, 854–866. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4.
140. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2002; 122: 409–415.
141. Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 802–806.
142. Shen M, Liu X, Li G, Li Z and Zhou H. Lifetime Smoking and Asthma: a Mendelian Randomization Study. *Front. Genet.* 2020; 11: 769. doi: 10.3389/fgene.2020.00769.
143. Gerald LB, Gerald JK, Gibson L et al. Changes in environmental tobacco exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest* 2009; 135: 911–916.
144. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106: 746–749.
145. Neuman A, Hohmann C, Orsini N et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(10): 1037–1043.
146. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case–control studies. *Thorax* 1998; 53: 204–212.
147. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM et al. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Paediatrica* 2005; 94: 553–558.
148. Lannero E, Wickman M, Pershagen G et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.
149. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 898–904.
150. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 775–778.
151. Gilliland FD, Islan T, Berthane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094–1100.
152. Piipari R, Jaakkola JJK, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 734–739.
153. Raheerison C, Baldi I, Tunon De Lara J, Tyard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 84–92.
154. Cooke A, Fergeson J, Bulkhi A, Casale TB. The electronic cigarette: the good, the bad, and the ugly. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(4): 498–505. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.022.
155. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014; 109(11): 1801–1810. doi: 10.1111/add.12659.
156. Clapp PW, Jaspers I. Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(11): 79. doi: 10.1007/s11882-017-0747-5.
157. Xian S, Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin Respir J.* 2021; 15(5): 457–466. doi: 10.1111/crj.13346.
158. Entwistle MR, Valle K, Schweizer D, Cisneros R. Electronic cigarette (e-cigarette) use and frequency of asthma symptoms in adult asthmatics in California. *J Asthma.* 2021; 58(11): 1460–1466. doi: 10.1080/02770903.2020.1805751.
159. Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-cigarette cartridge solution aggravates allergen-induced airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. *Toxicol Res.* 2014; 30(1): 13–18. doi: 10.5487/TR.2014.30.1.013.
160. Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway

- disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(Suppl. 2): S115–32. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503–151AW.
161. Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66: 458–68. doi: 10.1111/j.1398–9995.2010.02505.x.
162. Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39: 391–401. doi: 10.1016/j.iaac.2019.03.007.
163. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 895–906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
164. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 61–74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5.
165. Edwards MR, Strong K, Cameron A et al. Viral infections in allergy and immunology: how allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 909–20. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.02.
166. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341. doi: c4978. doi: 10.1136/bmj.c4978.
167. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills T et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1499–505.
168. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Murrey and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th Edition. Elsevier, 2016: p. 713–730.
169. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133–138.
170. Martinez FD, Stern DA, Wright AL et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(6 Pt 1): 915–920.
171. Shadman KA, Wald ER: A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 11(11): 1455–1467, 2011.
172. Rich H., Antos D., Melton N., et al. Insights Into Type I and III Interferons in Asthma and Exacerbations. *Front Immunol* 2020; 11: 574027. doi: 10.3389/fimmu.2020.574027.
173. Holt PG, Mok D, Panda D, Renn L et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1176–82. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.035.
174. Webb LM, Lundie RJ, Borger JG et al. Type I interferon is required for T helper (Th) 2 induction by dendritic cells. *EMBO J* 2017; 36: 2404–18. doi: 10.15252/embj.201695345.
175. Rouzaut A, Garasa S, Teijeira A et al. Dendritic cells adhere to and transmigrate across lymphatic endothelium in response to IFN- α . *Eur J Immunol* 2010; 40: 3054–63. doi: 10.1002/eji.201040523.
176. Won J, Gil CH, Jo A, Kim HJ. Inhaled delivery of interferon-lambda restricts epithelial-derived Th2 inflammation in allergic asthma. *Cytokine* 2019; 119: 32–36. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.010.
177. Li Y, Gao Q, Yuan X, Zhou M et al. Adenovirus expressing IFN- λ 1 (IL-29) attenuates allergic airway inflammation and airway hyperreactivity in experimental asthma. *Int Immunopharmacol* 2014; 21: 156–162. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.022.
178. Jordan WJ, Eskdale J, Srinivas S et al. Human interferon lambda-1 (IFN-lambda1/IL-29) modulates the Th1/Th2 Response. *Genes Immun* 2007; 8: 254–61. doi: 10.1038/sj.gene.6364382.
179. Srinivas S, Dai J, Eskdale J, Gallagher GE, Megjugorac NJ, Gallagher G. Interferon-lambda1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro. *Immunology* 2008; 125: 492–502. doi: 10.1111/j.1365–2567.2008.02862.x.
180. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with Rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937–47. doi: 10.1084/jem.20041901.
181. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1307–14. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.005.
182. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12: 1023–1026. doi: 10.1038/nm1462.
183. Zhu J, Message SD, Mallia P et al. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 114–25.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.003.
184. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J et al. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1506–14.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.044.
185. Ravanetti L, Dijkhuis A, Dekker T et al. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1355–70.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.051.
186. Edwards MR, Regamey N, Vareille M et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 797–806. doi: 10.1038/mi.2012.118.
187. Simpson JL, Carroll M, Yang IA et al. Reduced antiviral interferon production in poorly controlled asthma is associated with neutrophilic inflammation

- and high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 2016; 149: 704–13. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.018.
188. Cerps SC, Menzel M, Mahmutovic Persson I, Bjermer L, Akbarshahi H, Uller L. Interferon- β deficiency at asthma exacerbation promotes MLKL mediated necroptosis. *Sci Rep* 2018; 8: 4248. doi: 10.1038/s41598-018-22557-6.
189. Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 185–94. doi: 10.1189/jlb.3RU0315-099R.
190. Duerr CU, Fritz JH. Regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Cytokine* 2016; 87: 1–8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.018.
191. Shikhagaie MM, Andersson CK, Mori M et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 184–96. doi: 10.1111/cea.12176.
192. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 489–95. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.023.
193. Gill MA, Bajwa G, George TA et al. Counter-regulation between the Fc ϵ RI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184: 5999–6006. doi: 10.4049/jimmunol.090119.
194. Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476–85. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
195. Martin RJ, Kraft M, Chu HW et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(4): 595–601.
196. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9): 1078–1089.
197. Wilson NG, Hernandez-Leyva A, Kau AL. The ABCs of wheeze: asthma and bacterial communities. *PLoS Pathog*. 2019; 15: e1007645. doi: 10.1371/journal.ppat.1007645.
198. Sintobin I, Siroux V, Holtappels G et al. Sensitisation to Staphylococcal Enterotoxins and asthma severity: a longitudinal study in the EGEA cohort. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900198. doi: 10.1183/13993003.00198-2019.
199. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 309–317.
200. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659–668.
201. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019; 54.
202. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet* 2017; 390: 935–945.
203. Collaborators GBDCRD 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: 691–706.
204. Ali Z., Dirks C.G., Ulrik C.S. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013; 143: 1649–1655.
205. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947; 3: 601–606. doi: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
206. Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. В кн.: Материалы к V межобластной научной конференции терапевтов. Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания / под ред. П.К.Булатова. Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1969. 258–265.
207. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73–78.
208. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1982.
209. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372: 1107–1119, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
210. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2): 355–360. 25.
211. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019; 46: 101301.
212. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. Пульмонология 2019; 29(2): 216–228.
213. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Sally E. Wenzel Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev* 2020; 100(3): 983–1017. doi: 10.1152/physrev.00023.2019.
214. Honkova L, Uhlik J, Berankova K, Svobodova T, Pohunek P. Epithelial basement membrane thickening is related to TGF- β 1 expression in children with chronic respiratory diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 593–599.
215. Zhou C, Yin G, Liu J, Liu X, Zhao S. Epithelial apoptosis and loss in airways of children with asthma. *J Asthma*. 2011; 48: 358–65.

216. Wilson SJ, Rigden HM, Ward JA, Lavolette M, Jarjour NN, Djukanovic R. The relationship between eosinophilia and airway remodelling in mild asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1342–1350.
217. Heijink IH, Kies PM, Kauffman HF, Postma DS, van Oosterhout AJ, Vellenga E. Down-regulation of E-cadherin in human bronchial epithelial cells leads to epidermal growth factor receptor-dependent Th2 cell-promoting activity. *J Immunol.* 2007; 178: 7678–85.
218. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 72–81. e1.
219. Robert P. Schleimer and Sergejs Berdnikovs. Etiology of Epithelial Barrier Dysfunction in Type 2 Inflammatory Diseases. *Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1752–1761. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
220. Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC et al. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B protein in airway mucus in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1296–1299.
221. Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F et al. The polymeric mucin MUC5AC is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun* 2015; 6: 6281.
222. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(3): 249–256.
223. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int.* 2016; 65(3): 243–252.
224. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine* 2013; 19(8): 977.
225. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma European Respiratory Society Monograph 2011; 51: 310.
226. Froidure A., Mouthuy J., Durham S.R., Chanez P., Sibille Y., Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016; 47: 304–319. doi: 10.1183/13993003.01824-2014.
227. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C.T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling. *PLoS One* 2013; 8(2): e56015. doi: 10.1371/journal.pone.0056015.
228. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respiratory Research* 2018; 19: 113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0.
229. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE Induced Airway Smooth Muscle Cell Remodeling Is Independent of Allergens and Is Prevented by Omalizumab. *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0136549. doi: 10.1371/journal.pone.0136549.
230. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520–528. doi: 10.1159/000334701.
231. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 475–484.
232. Fang L., Wang X., Sun Q., Papakonstantinou E., S'ng C., Tamm M., Stolz D., Roth M. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20: 875. doi: 10.3390/ijms20040875.
233. Modena BD, Tedrow JR, Milosevic J, Wenzel SE. Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1363–1372. doi: 10.1164/rccm.201406-1099OC.
234. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A et al. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014; 9: e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
235. Jonstam K, Swanson BN, Mannent L, Bachert C. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2019; 74: 743–752. doi: 10.1111/all.13685.
236. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800936. doi: 10.1183/13993003.00936-2018.
237. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43: 39–45. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
238. Kim H.Y., Umetsu D., Dekruyff R. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur J Immunol.* 2016; 46(4): 795–806.
239. Doherty TA, Khorram N, Chang JE et al. STAT6 regulates natural helper cell proliferation during lung inflammation initiated by *Alternaria*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L577–588.
240. Li Z, Zeng M, Deng Y, Wenzel SE. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1228–1241. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.037.
241. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature* 2018; 560: 649–654. doi: 10.1038/s41586-018-0449-8.
242. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nat Genet* 51: 267–276, 2019. doi: 10.1038/s41588-018-0314-6.
243. Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, Nair PK. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1269–1279. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.033.

244. Singhanian A, Rupani H, Jayasekera N et al. Altered Epithelial Gene Expression in Peripheral Airways of Severe Asthma. *PLoS One* 2017; 12: e0168680. doi: 10.1371/journal.pone.0168680.
245. Postma DS, Brightling C, Baldi S et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30051-7.
246. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 299–309. doi: 10.1164/rccm.201002-0295OC.
247. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 501–507. doi: 10.1164/rccm.201203-0476OC.
248. Jevnikar Z, Östling J, Ax E et al. Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes Study Group. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 577–590. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.02.
249. Peters MC, Kerr S, Dunican EM et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program 3. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 104–113.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009].
250. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
251. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
252. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
253. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Wenzel SE. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrate stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1175–1185. doi: 10.1038/mi.2014.6.
254. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur Respir Rev* 2017. doi: 10.1183/16000617.0064-2017.
255. Pavord I, Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy* 2017; 47: 148–160.
256. 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): 00100–2015. doi: 10.1183/23120541.00100-2015.
257. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017. doi: 10.1007/s11882-017-0739-5.
258. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. 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.
259. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(1): 97–108. doi: 10.1183/09031936.00118014.
260. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715–1721. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
261. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf.
262. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017. doi: 10.1007/s11882-017-0739-5.
263. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–84.
264. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
265. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455–66.
266. Hancox RJ, Pavord ID, Sears MR. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J* 2018. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
267. Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 11–19.
268. Wark PA, McDonald VM, Gibson PG. Adjusting prednisone using blood eosinophils reduces exacerbations and improves asthma control in difficult patients with asthma. *Respirol* 2015; 20: 1282–1284.
269. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: the forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 93–95.
270. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(3): 688–696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
271. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–556.
272. Bleecker ER, FitzGerald JM, 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: 2115–27.

273. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–96.

274. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016; 150: 789–98.

275. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 335–40.

276. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC 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: 602–15.

277. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.

278. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 44: 212–221.

279. Cowan JO, Brassett KP et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 453–459.

280. Shaw D.E, Berry MA, Thomas M et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 231–237.

281. Pijnenburg M W, Bakker E M, Hop W C. et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831–836.

282. Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 983–90. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60971-9.

283. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen 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: 804–811.

284. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.

285. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER 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: 879–90.

286. Jia G, Erickson RW, Choy DF et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 647–54.

287. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eo-

sinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma* 2018; 12: 1–8.

288. James A, Janson C, Malinovschi A et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy* 2017; 72: 1753–1760.

289. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 305–312.

290. Kanemitsu Y, Ito I, Niimi A et al. Osteopontin and periostin are associated with a 20-year decline of pulmonary function in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 472–474.

291. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Vancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(1): 35–50.

292. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271–277.

293. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382–389.

294. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 98–102.

295. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy* 2016; 71: 1472–1479.

296. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508–515.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.

297. Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1287–1294. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.

298. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: comparison with different sputum phenotypes. *Allergy* 2017; 72: 1761–1767. doi: 10.1111/all.13184.

299. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1028–1036.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.

300. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of

- asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486–1493.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
301. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
302. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 574–584. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
303. Shore SA, Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-metabolome interactions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 609–617. doi: 10.1165/rcmb.2016-0052PS.
304. Peters U, Subramanian M, Chapman DG et al. BMI but not central obesity predisposes to airway closure during bronchoconstriction. *Respirology* 2019; 24: 543–550. doi: 10.1111/resp.13478.
305. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
306. Nair P., Surette M.G., Virchow J.C. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *Lancet Respir Med* 2021; 9(5): 441–443. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00023-0.
307. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* 2017; 38: 942–954.
308. Chang H.S., Lee T.H., Jun J.A. et al. Neutrophilic inflammation in asthma: Mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev. Respir. Med.* 2017; 11: 29–40.
309. Brusselle G.G., Provoost S., Bracke K.R. et al. Inflammasomes in respiratory disease: From bench to bedside. *Chest* 2014; 145: 1121–1133.
310. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Bruggermann T.R. et al. Neutrophil cytoplasmic granules induce TH17 differentiation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2018; 3: eaao4747.
311. Yu S., Kim H.Y., Chang Y.J., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Innate lymphoid cells and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 943–950.
312. Saffar A.S., Ashdown H., Gounni A.S. The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival. *Curr. Drug Targets* 2011; 12: 556–562.
313. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020; 75: 311–325.
314. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V. et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4+ T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 222–230.
315. Irvin C., Zafar I., Good J. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1175–1186.
316. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184: 1469–1485.
317. Bradding P., Walls A.F., Holgate S.T. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1277–1284.
318. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565–569.
319. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 68–73.
320. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research.* 2011; 3(2): 67–73.
321. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(12): 2717–2744.
322. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65(7): 911–918.
323. Sugita K, Altunbulakli C, Morita H et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019; 74(12): 2534–2537.
324. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1): 300–310.e11.
325. Meng J, Zhou P, Liu Y et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One.* 2013; 8(12): e82373.
326. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3(7): 673–680.
327. Nakajima S, Igyarto BZ, Honda T et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 1048–1055.e6.
328. Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Waki M, Tokura Y. TSLP directly interacts with skin-homing Th2-cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015; 135(12): 3017–3024.
329. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 104–111.e9.
330. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q et al. Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 116–124.

331. Shin HW, Kim DK, Park MH et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(6): 1476–1485.e7.

332. Hong HY, Chen FH, Sun YQ et al. Local IL-25 contributes to Th2-biased inflammatory profiles in nasal polyps. *Allergy* 2018; 73(2): 459–469.

333. Hong H, Chen F, Sun Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(5): 1890–1892.

334. Cheng D, Xue Z, Yi L et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(6): 639–648.

335. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183(8): 5094–5103.

336. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage-CD25+ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol*. 2012; 188(3): 1503–1513.

337. Barlow JL, Peel S, Fox J et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4): 933–941.

338. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy* 2010; 65(5): 616–622.

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: nenashevanm@ramapo.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Астафьева Наталья Григорьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (8452) 22-38-19; e-mail: astang@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7691-4584>)