

А.Ю. Крапошина^{1,2*}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2},
А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹

¹ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

A.Yu. Kraposhina^{1,2*}, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2},
A.B. Katser¹, O.V. Kazmerchuk¹, Yu.I. Abramov¹

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"

Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma

Резюме

В обзоре приведены современные данные о тяжелой бронхиальной астме. Частые обострения астмы значительно снижают качество жизни пациентов, становятся причиной потери трудоспособности, инвалидизации и летального исхода. Гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы укладывается в понятия фенотипа и эндотипа, идентификация которых в клинической практике имеет ограничения, но является необходимой для персонализированной терапии. Анализ литературы, отражающей опыт в ведении данных пациентов, необходим для формирования целостных представлений о тяжелой бронхиальной астме и разработки путей оптимизации терапии.

Ключевые слова: фенотип, эндотип, тяжелая бронхиальная астма

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.08.2021 г.

Принята к публикации 01.12.2021 г.

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

Abstract

The review provides data on severe bronchial asthma. Frequent exacerbations of asthma significantly reduce the quality of life of patients, cause disability, disability and death. The heterogeneity of severe bronchial asthma fits into the concepts of phenotype and endotype, the identification of which in clinical practice has limitations, but is necessary for personalized therapy. Analysis of the literature reflecting experience in patient data management is needed to form holistic perceptions of severe bronchial asthma and develop ways to optimize therapy.

Key words: phenotype, endotype, severe bronchial asthma

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.08.2021

Accepted for publication on 01.12.2021

For citation: Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

*Контакты: Ангелина Юрьевна Крапошина, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

*Contacts: Angelina Yurievna Kraposhina, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикостероиды, ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха, ФОДП — фиксированная обструкция дыхательных путей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,

Введение

Несмотря на значительные успехи в разработке лекарственной терапии, неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) остается главной проблемой в ведении пациентов с данным заболеванием. Среди пациентов, не достигающих контроля, особую группу составляют пациенты тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Терапия 4 и 5 ступеней согласно GINA оказывается неэффективной, несмотря на высокую приверженность к лечению, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии, что требует углубленного изучения особенностей патогенеза и клинических характеристик течения БА. Анализ литературы, отражающей опыт в ведении данных пациентов, необходим для формирования целостных представлений о ТБА и разработки путей оптимизации терапии.

Эпидемиология и социально-экономическое бремя ТБА

Частые обострения БА значимо снижают качество жизни пациентов, становятся причиной потери трудоспособности, инвалидизации и летального исхода [1-3]. На ведение пациентов с БА в развитых странах отводится около 2% расходов здравоохранения [4]. Среди пациентов, поступающих в приемный покой крупных стационаров, 12% — это пациенты с обострением БА. Социально-экономическое бремя БА возрастает соразмерно с тяжестью заболевания. Известно, что на лечение пациентов с тяжелой БА тратится более половины средств (по некоторым данным — свыше 80%), выделяемых на лечение БА в целом [2]. Немало исследований посвящено фармакоэкономическим поискам контроля ТБА, что также подчеркивает существующую проблему. Однако, количество финансовых вложений не является залогом их эффективности [4].

Имеются данные, что социально-экономический ущерб ТБА в Японии меньше, чем в европейских странах [5]. Это связано с организацией здравоохранения и географическими особенностями страны, позволяющими обеспечить доступ к специализированной медицинской помощи в равной мере для всего населения. В США проводятся эпидемиологические исследования с целью изучения экологических и социальных факторов, влияющих на характер распространенности астмы, а также расовые особенности [6]. Выявлено, что среди взрослых количество приступов зависит от уровня дохода: пациенты, имеющие доход 250% от уровня бедности, чаще сообщали о возникновении симптомов, чем пациенты, имеющие доход 450% от уровня бедности.

По данным Росстата, в 2014 г. в РФ диагноз «Бронхиальная астма» имел место более чем у 1 миллиона человек, смертность составила 1,3% [7]. В нашей стране около 6,9% взрослых и 10,9% детей страдают от этого

заболевания [2]. В 2014 г. создан национальный регистр пациентов с ТБА, анализ сведений которого позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациентов. Согласно результатам клинического исследования, проведенного в России, среди пациентов, первично обратившихся за медицинской помощью, доля ТБА составила 14-20% [2].

Не вызывает сомнений, что особую группу пациентов с ТБА составляют пожилые люди. Тяжесть заболевания в этой группе пациентов связана с наличием большого количества сопутствующих заболеваний, а также длительного анамнеза астмы. В одном из исследований Joe G. Zein с соавт. (2015) предположили, что в пожилом возрасте тяжесть астмы связана, прежде всего, с возрастными изменениями в легких [8]. Удалось выявить следующее: зависимость между продолжительностью и тяжестью астмы выявлена у молодых и отсутствует в пожилом возрасте; от 18 до 45 лет риск возникновения ТБА увеличивается с каждым годом на 7%, однако после 45 лет такой зависимости не наблюдается. Были описаны гендерные различия: после 45 лет тяжесть заболевания у мужчин зависит от продолжительности БА, что для женщин в данном возрасте не характерно. Выявленные отличия объясняются авторами тем, что в молодом возрасте более активно протекают реакции окислительного стресса, ускоряющие возрастные изменения в легких, а у пожилых пациентов значительно снижается функциональная активность воспалительных клеток. Авторами подчеркивается необходимость изучения возрастных особенностей заболевания, что связано с ростом численности пожилого населения.

Неконтролируемая и истинно тяжелая бронхиальная астма

Неконтролируемое течение заболевания на протяжении долгого времени остается основной проблемой в ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА). Согласно GINA-2020, неконтролируемая астма имеет один или оба из нижеперечисленных признаков [1]:

- 1) Плохой контроль над симптомами;
- 2) Частые обострения (≥ 2 за год), требующие применения системных глюкокортикостероидов (СГКС), или одно обострение, потребовавшее госпитализации.

Среди пациентов с неконтролируемым течением встречаются как пациенты с трудной для лечения БА, так и пациенты с истинно тяжелой БА. Крайне важно разграничивать эти понятия, так как тактика ведения пациентов будет отличаться в зависимости от принадлежности их к той или иной группе. В случае с пациентами с трудной для лечения БА, течение заболевания остается неконтролируемым, несмотря на применяемую

терапию 4 и 5 ступеней по GINA. Диагноз «тяжелая бронхиальная астма» (ТБА) является подгруппой трудной для лечения БА и может быть выставлен в случае неконтролируемого течения заболевания, невзирая на адекватную терапию, высокую приверженность к лечению, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии.

Распространенность ТБА составляет 3–10% [1], в то время как в целом около 50% пациентов с БА не достигают контроля [2, 9]. В одном из исследований в Нидерландах распространенность трудноконтролируемой астмы, требующей 4 и 5 ступеней лечения, составила 17,4%, однако, лишь 20,5% пациентов этой группы соблюдали правильную технику ингаляции и хорошую приверженность к лечению, что позволило отнести их к группе пациентов с ТБА, в итоге составившей только 3,6% от всей популяции пациентов [10]. Иными словами, в большинстве случаев неконтролируемой астмы возможно выделить модифицируемые факторы, воздействие на которые поможет улучшить течение заболевания.

Это подтверждается исследованием, проведенным в Дании, где среди пациентов с трудноконтролируемым течением заболевания критериям ТБА соответствовали только 12% пациентов [11]. В данном исследовании также подчеркивалось, что проведение четкого разделения между ТБА и трудноконтролируемой БА может представлять собой серьезную проблему в реальной клинической практике. Группа пациентов, которых нельзя было однозначно отнести к той или иной категории, составила 32% среди пациентов с неконтролируемым течением БА. В указанную группу вошли пациенты, правильно выполняющие технику ингаляции, имеющие хорошую приверженность к лечению. При этом сохраняется воздействие триггерных факторов, не достигается контроль над сопутствующей патологией. Кроме того, в данную «неопределенную» группу были отнесены и пациенты, у которых диагноз БА был выставлен только на основании клинических данных без объективного подтверждения вариабельности воздушного потока. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с трудноконтролируемой астмой, так как отсутствие контроля над коморбидной патологией необратимо ведет к ухудшению течения БА. Авторами поднимается вопрос о необходимости формирования единых воззрений относительно продолжительности лечения сопутствующей патологии перед началом применения биологических препаратов. Проводить различие между ТБА и трудной для лечения БА следует прежде всего для обоснования проведения таргетной терапии [11].

В исследовании A-N. Van Der Meer с соавт. (2016) среди пациентов с БА тяжелого течения, поступивших на лечение в специализированный центр по ведению ТБА, в назначении таргетной терапии нуждались лишь 17% пациентов [12]. Для 83% пациентов после проведения мультидисциплинарной и многомерной оценки был составлен индивидуальный план ведения, переданный лечащему пульмонологу. В бельгийском исследовании [13] среди пациентов, получавших омализумаб, только 24% полностью соответствовали критериям ТБА согласно

национальным рекомендациям — это пациенты, которые постоянно принимали базисную терапию и имели на ее фоне два тяжелых обострения за предыдущий год. Обращает внимание, что терапия омализумабом оказалась более эффективна у пациентов, полностью соответствующих критериям ТБА: например, количество пациентов, нуждающихся в СГКС, снизилось на 22% в группе пациентов с ТБА по сравнению с 8% в группе пациентов с трудной для лечения БА. Похожие результаты были получены касательно количества госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью [13].

Стоит отметить, что ТБА является ретроспективным диагнозом [1]. Согласно совместным рекомендациям ERS/ATS (The European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS)) специалисту необходимо наблюдать пациента не менее 3 месяцев, чтобы провести коррекцию модифицируемых факторов и окончательно верифицировать диагноз [14]. Важно также учитывать, что тяжесть заболевания может меняться, чем диктуется необходимость оценки контроля над заболеванием у пациентов с БА [1].

Диагностировать ТБА рекомендуется последовательно, отвечая на следующие вопросы [1, 15, 16]:

1. Верен ли диагноз;
2. Какова степень тяжести заболевания;
3. Оптимальная ли терапия.

Затем требуется многомерная оценка клинической ситуации, которая включает в себя выявление и лечение сопутствующей патологии, учет социальных условий и факторов окружающей среды, определение фенотипа БА, а также оценку индивидуальных особенностей пациента [16]. Итогом является составление индивидуального плана ведения пациента с БА.

Для каждого пациента, не отвечающего на высокоинтенсивную терапию, необходимо исключить другие заболевания и подтвердить диагноз БА. По различным данным, частота выявления альтернативного диагноза при ТБА колеблется от 12 до 50% случаев [17]. К заболеваниям, имитирующим симптомы БА, относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), трахеобронхомаляция, центральный рак легкого, обструктивное апноэ сна, бронхоэктазы, аллергический бронхолегочный аспергиллез, туберкулез, муковисцидоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, дисфункция голосовых связок, облитерирующий бронхолит, застойная сердечная недостаточность, эозинофильные заболевания легких [18]. В частности сообщается, что около 70% пациентов с БА имеют дисфункцию голосовых связок. Аллергический бронхолегочный аспергиллез встречается в 2–32% случаев среди пациентов с астмой. Несмотря на то, что большинство таких пациентов хорошо отвечают на терапию СГКС, в ряде случаев при наличии стероидорезистентности необходимо применение противогрибковых препаратов.

Анализу подлежит анамнез заболевания, возраст в момент дебюта БА, наличие характерных симптомов, их частота, тяжесть обострений, связь с сопутствующей патологией. Обращает внимание, что факторы риска обострений отличаются в зависимости от тяжести заболевания. Так, в исследовании Kang H-R. С соавт. (2018)

показано, что в отличие от среднетяжелой астмы, при ТБА возраст и сопутствующая патология (кроме аллергического ринита) не влияли на частоту обострений [19]. Независимо от тяжести заболевания, фактором риска обострений выступало использование СГКС, а частота госпитализаций за предшествующий год имела большее значение среди пациентов с ТБА. В исследовании также продемонстрирована возрастающая с тяжестью заболевания роль приверженности к лекарственной терапии.

Облегчить оценку состояния пациента способны специально разработанные опросники, однако согласно австралийскому исследованию, в реальной клинической практике их применение ограничено: так, только 31% врачей использовали опросник с целью оценки контроля БА [20]. В целом субъективная оценка контроля, как врачом, так и самим пациентом, не совпадает с результатами теста по контролю над астмой (АСТ) примерно в трети случаев [21]. Примечательно, что этот процент выше среди пациентов, получающих терапию 4, 5 ступеней: так, 41% пациентов, получающих терапию 4 ступени, и 48% пациентов, получающих терапию 5 ступени, считали свою астму контролируемой, хотя сумма баллов АСТ составила менее 20, что соответствует неконтролируемой астме. Та же тенденция отмечается и среди медицинских работников. Врачи склонны недооценивать тяжесть состояния пациентов с тяжелой и трудной для лечения БА.

При оценке сопутствующей патологии применение опросников, обладающих чувствительностью 80–90%, представляется наиболее экономически целесообразным [15]. Таким образом, возможно сформировать индивидуальный план обследования пациента и рекомендовать консультации смежных специалистов, избегая чрезмерных затрат ресурсов здравоохранения [15].

Вариабельность бронхиальной обструкции является неотъемлемой частью диагноза, однако в случае ТБА не всегда возможно ее доказать. Считается оправданным применение максимальных доз альбутерола (4–8 ингаляций) с целью выявить прирост объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) на 12% [15].

При подтверждении диагноза ТБА необходимо провести оценку терапии с точки зрения ее оптимальности. В ряде случаев ТБА имеет место назначение дополнительной терапии (тиотропия бромид, макролиды, антигрибковая терапия) вплоть до применения дорогостоящих биологических препаратов [20]. На данном этапе крайне важна оценка техники ингаляции и приверженности к лечению, что позволит избежать ненужного усиления терапии и снизить риск нежелательных явлений.

Пациенты с ТБА требуют мультидисциплинарного подхода, всесторонней и систематичной оценки. Задачей мультидисциплинарной команды является выявление пациентов с высоким риском госпитализаций, воздействие на факторы риска и обеспечение долговременного ухода. В исследовании Hannah Burke с соавт. (2016) показано, что при применении данного подхода среди пациентов с частыми обострениями БА снизилось количество и длительность госпитализаций [22]. Сообщается также об улучшении качества жизни и контроля над заболеванием [16]. Мультидисциплинарный

подход требует специфичных знаний и навыков. Фенотипирование и назначение таргетной терапии при БА вошло в практику относительно недавно, поэтому особое внимание должно отводиться обучению медицинского персонала [20].

Немедикаментозные факторы в ведении пациентов с ТБА

Для достижения контроля заболевания недостаточно правильно подобранной терапии, лечение БА — это динамический и многокомпонентный процесс, в котором важно активное участие, как врача, так и пациента [16, 23]. Медикаментозное лечение является ключевым в ведении пациентов с БА, однако трудно достигнуть успеха, не уделяя должного внимания обучению пациента, формированию у него правильных представлений, касающихся заболевания, и целей лечения, а также коррекции других немедикаментозных факторов, таких как продолжающийся контакт с триггером, нелеченная сопутствующая патология, ожирение, курение [1, 9].

Важность немедикаментозных факторов отражена в исследовании Hedenrud T. с соавт. (2019), по результатам которого было выявлено, что пациенты, страдающие БА, сталкиваются с трудностями на протяжении всех этапов лечения [23]. В работе проводили интервьюирование пациентов по специально разработанному опроснику. Среди основных проблем выделены труднодоступность медицинской помощи (сложности при записи на прием к врачу, отсутствие необходимых лекарств в аптеке), а также отсутствие должной осведомленности пациентов об особенностях своего заболевания и целях лечения. Определенная роль отводится забывчивости пациентов, трудностям при ингаляции лекарственных препаратов. В перспективах исследования планируется количественная оценка с целью определения распространенности определенных факторов в популяции пациентов с БА, а также выявление зависимости данных проблем от социально-экономического статуса пациента [23].

Наиболее частыми проблемами, препятствующими достижению контроля, являются неправильная техника ингаляции (80%) и плохая приверженность к лечению (50%). Около 50% пациентов совершают ошибки при использовании порошкового ингалятора, в случае дозированных ингаляторов, это число доходит до 80% [24]. Правильная техника ингаляции минимизирует побочные эффекты, возникновение которых может являться причиной низкой приверженности к лечению [25]. Так, в исследовании A.S. Melani с соавт. (2013), включившим более 1600 пациентов, было выявлено, что наличие хотя бы одной критической ошибки в технике ингаляции, независимо от вида ингалятора, связано с увеличением обращений за неотложной помощью, количеством госпитализаций и назначением СГКС [26]. Имеется прямая связь между техникой ингаляции и успешностью терапии, следовательно, удовлетворенностью пациента, ощущением положительного эффекта от лечения, что повышает приверженность к терапии [26].

В исследовании Lia Jahedi с соавт. (2017) пациенты с правильной техникой ингаляции имели лучшую осведомленность о своем заболевании и мотивацию к лечению, что подчеркивает важность образовательных мероприятий в ведении пациентов с БА [27]. К сожалению, только 28% врачей регулярно оценивают технику ингаляции на приеме, хотя согласно литературным источникам, врач должен не менее трех раз проинструктировать пациента и наглядно продемонстрировать все этапы ингаляции [24]. Именно регулярная оценка и коррекция навыков могут улучшить контроль над симптомами заболевания и качество жизни пациентов [26].

Клиническая характеристика и фенотипы ТБА

Группа пациентов с ТБА является неоднородной. Если стандартная терапия оказывается эффективной у большинства пациентов с легкой и среднетяжелой астмой, то ведение пациента с тяжелой астмой требует подхода к конкретной, индивидуальной ситуации [28]. Для таких пациентов необходима разработка целевой терапии с учетом фенотипа заболевания. Фенотип — видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторами внешней среды [29]. В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Бронхиальная астма», принято выделять 5 фенотипов ТБА [30]:

аллергическая БА,

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП),

неаллергическая БА,

БА с поздним дебютом,

БА с ожирением.

Каждый фенотип имеет свои особенные клинико-функциональные и лабораторные характеристики. Однако, согласно исследованию Сергеевой Г.Р. с соавт. (2015), признаки двух и более фенотипов выявляются у одного пациента в 83% случаев [31]. Кроме того, фенотип со временем может изменяться и трансформироваться в другой.

Аллергическая ТБА — наиболее часто встречаемый и легко распознаваемый фенотип ТБА. Распространенность тяжелой аллергической астмы составляет около 40–80% [6, 31, 32]. Дебют заболевания происходит в раннем детстве, наследственная отягощенность и сопутствующие аллергические заболевания выявляются в большинстве случаев. Среди сопутствующей патологии преобладает аллергический ринит. Главные отличия от неаллергической БА: положительные кожные пробы и зависимость симптомов от контакта с аллергеном. Для таких пациентов зачастую характерна полисенситизация. Моносенситизация встречается только в 16% случаев. Наиболее часто встречаемый аллерген — клещи домашней пыли, сенситизация к которым выявляется у 35–86% пациентов [32]. Для данного фенотипа характерен эозинофильный тип воспаления, пациенты хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Однако длительное течение

заболевания, полисенситизация, постоянный контакт с аллергеном, а также высокий уровень IgE могут способствовать развитию фиксированной обструкции, следствием которой является значимое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [32].

Неаллергическая ТБА — чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС. Неаллергическая астма чаще, чем аллергическая, имеет тяжелое течение, что приводит к более низкому качеству жизни [33]. В группе пациентов с неаллергической БА реже встречается патология со стороны верхних дыхательных путей и кожи, однако распространенность этих заболеваний выше по отношению к контрольной группе. Следовательно, у пациентов с неаллергической БА также присутствует системный компонент заболевания, требующий дополнительного изучения. Уровень FeNO (фракция оксида азота) в выдыхаемом воздухе возрастает соразмерно с распространенностью ринита и дерматита в группе данных пациентов [33].

ТБА с поздним дебютом — поздним дебютом ТБА считается появление респираторных симптомов в возрасте старше 40 лет без предшествующей истории астмы, однако возрастные границы до конца не определены. Данный фенотип чаще встречается среди женщин, ассоциируется с наличием нескольких сопутствующих заболеваний, изменениями психологического статуса (депрессия, тревожность, деменция), развитием эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента. Следует отметить, что БА с поздним дебютом является гетерогенной по причинно-значимым факторам [34]. В сравнительном исследовании Daniel J. Tan с соавт. (2016), несмотря на различную давность заболевания, не было выявлено значимых отличий по тяжести астмы между пациентами с ранним и поздним дебютом; в возрасте 44 лет распространенность данных фенотипов также не выделяется [35]. Выявленные различия заключались в этиологических факторах и влиянии на легочную функцию. Если для пациентов с ранним дебютом в снижении показателей ФВД большую роль играет продолжительность заболевания, то для пациентов с поздним дебютом — это курение, а также наличие возрастных изменений легких [34, 35].

ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) — фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ у данного пациента. 71,7% пациентов с ФОДП соответствуют критериям ТБА [36]. ФОДП является результатом ремоделирования бронхиальной стенки вследствие персистирующего воспаления, длительного анамнеза заболевания, частых обострений, стероидорезистентности [37]. Среди факторов риска ФОДП также выделяют наличие в анамнезе атопического дерматита, искусственной вентилиция легких (ИВЛ),

контакт с плесенью, пожилой возраст [37, 38]. Для пациентов с ФОДП, в отличие от пациентов без обструкции, характерно выраженное снижение спирометрических показателей, более высокий уровень FeNO, в индуцированной мокроте повышение количества как эозинофилов, так и нейтрофилов, значимо чаще обнаруживается эозинофилия ($\geq 3\%$) [39].

ТБА у пациентов с ожирением. Известно, что ожирение не только повышает риск возникновения БА, но и ухудшает течение заболевания и даже может способствовать развитию стероидрезистентности [40]. Ожирение приводит к развитию сопутствующей патологии, отягощающей течение БА (например, ГЭРБ, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), поддерживает хроническое системное воспаление в организме, а также отрицательно влияет на легочные объемы [32]. Снижение массы тела на 15% приводит к значительному улучшению контроля над астмой, функции легких и качества жизни [41].

В одном из недавних исследований разделение на фенотипы ТБА производили исходя из КТ-картины легких [42]. Пациенты были разделены на три группы соответственно обнаруженным изменениям: 1-я группа характеризовалась ремоделированием крупных дыхательных путей (долевые, сегментарные, субсегментарные бронхи), основными патологическими паттернами являлись утолщение бронхиальной стенки, слизистые пробки и бронхоэктазы. Для 2-й группы характерно наличие изменений в мелких дыхательных путях, основные патологические паттерны — это эмфизема, наличие воздушных ловушек и изменений в субсегментарных бронхах. В 3-ю группу были отнесены пациенты без явных изменений. Примечательно, что 80% пациентов с ТБА имели хотя бы один паттерн патологических изменений при проведении компьютерной томографии (КТ). Была выявлена взаимосвязь между утолщением бронхиальной стенки и количеством эозинофилов в периферической крови, а также между наличием слизистых пробок и уровнем эозинофилов в мокроте, что позволяет трактовать указанные изменения в проксимальных дыхательных путях как индикатор эозинофильного воспаления при ТБА [42].

Первая группа пациентов оказалась наиболее многочисленной и составила 44% от числа всех исследуемых. Абсолютное и относительное число эозинофилов периферической крови в данной группе было значимо выше, чем во 2-й и 3-й группе. Во второй группе пациентов преобладали мужчины, зачастую имеющие стаж курения. Степень бронхиальной обструкции была наиболее выражена в данной группе: пациентам требовался наибольший объем терапии относительно других групп. В целом вторая группа пациентов могла быть охарактеризована как сочетание астма — ХОБЛ, которое в последнее время выделяется как отдельный подтип ТБА. Пациентам третьей группы в отличие от двух других групп значимо реже требовались оральные ГКС в качестве поддерживающей терапии.

Что касается клинических признаков, таких как возраст дебюта БА, индекс массы тела (ИМТ), наличие атопии, уровень общего IgE, количество обострений за

предшествующий год, то не было выявлено корреляционных взаимосвязей с КТ-изменениями, различий между группами не обнаружено.

Таким образом, в основе ремоделирования дыхательных путей могут лежать различные патогенетические процессы, а один определенный фенотип ТБА может служить отражением различных эндотипов [32, 43].

Эндотипы ТБА

Эндотип заболевания характеризует патогенетические особенности воспаления в дыхательных путях и определяется с помощью генетических и молекулярных характеристик [43, 44]. В отличие от фенотипа заболевания, эндотипы представляют собой более детерминированные подгруппы пациентов [44], однако они также способны изменяться с течением времени [45]. Наиболее целесообразным представляется сведение всего многообразия иммунопатологических процессов, имеющих место при ТБА, в две большие группы: Т2-воспаление и не-Т2-воспаление.

Т2-воспаление встречается у половины пациентов с БА и в 37% случаев при ТБА [44]. Пусковым механизмом запуска Т2-воспаления является взаимодействие эпителия дыхательных путей с факторами внешней среды и, как следствие, синтез эпителиальными клетками сигнальных веществ — аларминов, к которым относятся интерлейкин-33 (IL-33), интерлейкин-25 (IL-25), Tslp (тимический стромальный лимфопоэтин) (рис. 1). Показано, что большинство пациентов с БА имеют дефицит Е-кадгерина и клаудина-18, отвечающих за прочность связей между эпителиальными клетками, что облегчает проникновение аллергенов и микробных антигенов сквозь эпителиальный барьер [44]. Следует отметить, что снижение экспрессии Е-кадгерина ассоциируется с эпителиально-мезенхимальным переходом, лежащим в основе ремоделирования бронхиальной стенки [40]. Для формирования Т2-иммунного ответа необходим синтез таких ключевых цитокинов, как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-5 (IL-5), интерлейкин-13 (IL-13), основными источниками которых в дыхательных путях являются Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2). ILC2 являются клетками врожденного иммунитета, и для их активации не требуется взаимодействие с антигеном и его распознавание. Таким образом, активация ILC2 лежит в основе неаллергического эозинофильного воспаления [43]. Ведущая роль в активации ILC2 отводится IL-33 и IL-25, в то время как Tslp стимулирует, главным образом, антигенпрезентирующие клетки, а именно, дендритные клетки, которые взаимодействуя с Т и В-лимфоцитами, запускают аллергическое воспаление. Примечательно, что ILC2 синтезируют IL-5 и IL-13 в 5–10 раз больше, чем Th2-лимфоциты, и небольшое количество IL-4 [48]. IL-4, IL-5 и IL-13 имеют синергические эффекты, обуславливающие привлечение эффекторных клеток в очаг воспаления, а также структурно-функциональные изменения бронхиальной стенки [43, 44].

IL-4 является ключевым для дифференцировки наивных Th-лимфоцитов в Th2-лимфоциты, а совместно

с IL-13 опосредует субэпителиальный фиброз, таким образом участвуя в процессах ремоделирования дыхательных путей [43]. IL-13 обозначается как ключевой эффекторный цитокин, играющий важную роль во многих аспектах патогенеза БА, в том числе, переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, гиперсекрецию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток и бронхиальную гиперреактивность. IL-5 является главным цитокином, обеспечивающим рекрутинг и выживаемость эозинофилов, и, в меньшей степени, тучных клеток и базофилов. Эозинофил является главной эффекторной клеткой T2-воспаления, дегрануляция которого и высвобождение таких веществ, как эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин, ассоциируется с развитием фиксированной обструкции дыхательных путей, определяющей тяжелое течение заболевания [46].

Не-T2-воспаление характеризуется отсутствием признаков T2-воспаления в мокроте и периферической крови и ассоциируется с такими молекулами, как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6),

интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-17A/F (IL-17A/F), интерферон гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [45]. Распространенность не-T2-воспаления оценивается различными авторами в пределах 40–70% среди всех пациентов с БА [45]. В структуре не-T2-астмы выделяют отдельно нейтрофильное и малогранулоцитарное воспаление в зависимости от обнаружения воспалительного пула клеток в образцах индуцированной мокроты. Активация Toll-рецепторов приводит к дифференцировке наивных Th-лимфоцитов в Th1- и Th17-лимфоциты, которые продуцируют IL-8, IL-1 β , IFN- γ и TNF- α , обеспечивающих рекрутинг эффекторных клеток, главным образом — нейтрофилов [45].

Роль нейтрофилов при ТБА многообразна, однако отдельное значение отводится участию в реакциях окислительного стресса и способности синтезировать трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), который является мощным индуктором эпителиально-мезенхимального перехода [40]. В качестве ключевых цитокинов не-T2-воспаления обозначаются IL-17, IL-6 и IL-8.

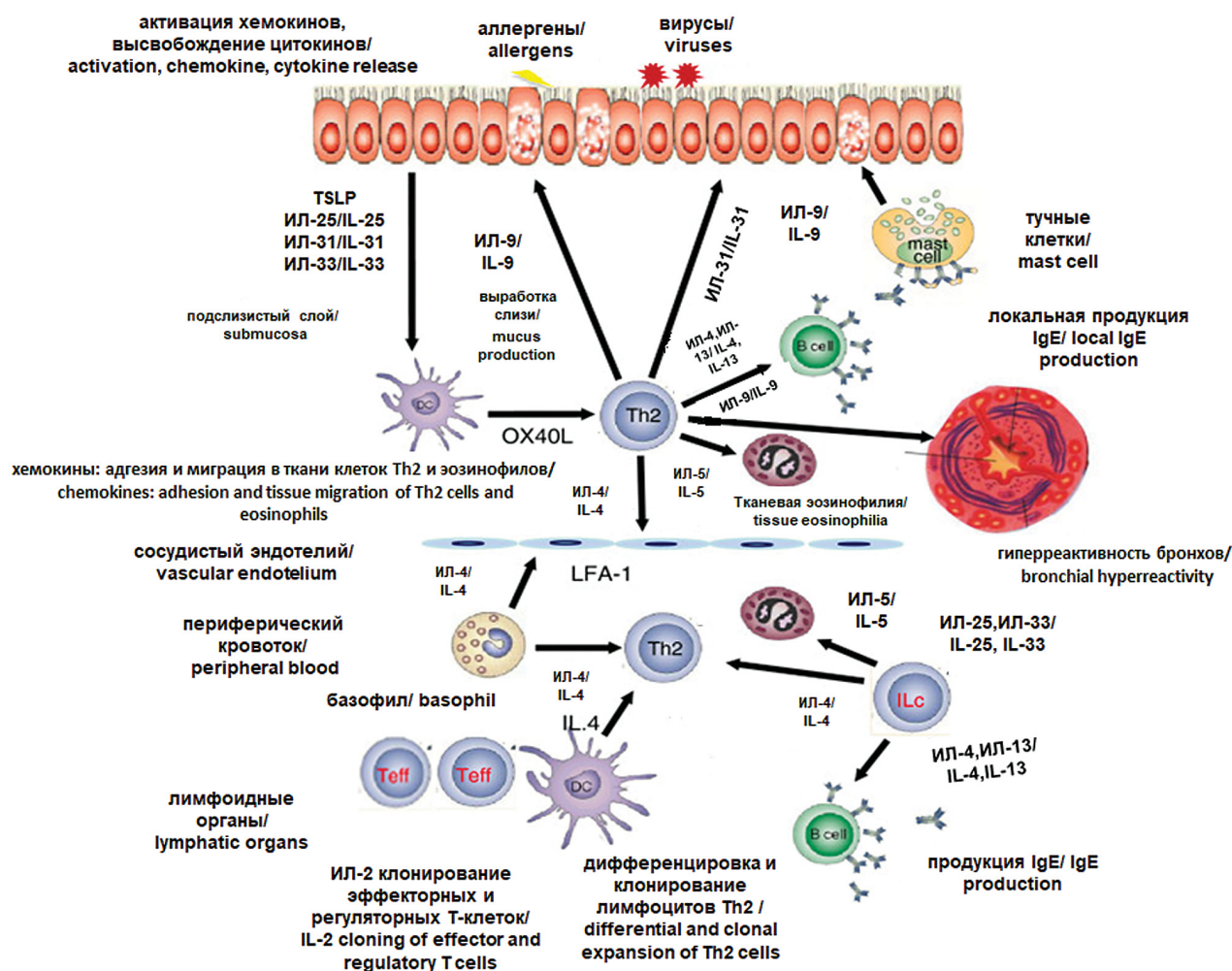


Рисунок 1. Механизмы аллергического воспаления при астме [47].

Figure 1. Mechanisms of allergic inflammation in asthma [47].

Примечание. B cell — В-лимфоцит, DC (dendritic cell) — дендритная клетка, IgE — иммуноглобулин E, ILc (innate lymphoid cell) — лимфоцит врожденного иммунитета, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) — интегрин LFA-1, OX40L — лиганд рецептора OX40 (CD252), Teff — Т-эффектор, Treg — Т-регулятор, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) — тимический стромальный лимфопоэтин
Note: B cell — B-lymphocyte, DC (dendritic cell) — dendritic cell, IgE — immunoglobulin E, ILc (innate lymphoid cell) — innate immunity lymphocyte, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) — integrin LFA-1, OX40L — receptor ligand OX40 (CD252), Teff — T- effector, Treg — T- regulator, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) — thymic stromal lymphopoietin

Примечательно, что цитокины семейства IL-17 могут способствовать как миграции нейтрофилов в дыхательные пути, так и индукции цитокинов T2-иммунного ответа, тем самым влияя на развитие эозинофилии [47]. Роль цитокинов семейства IL-17 в патогенезе БА многогранна и однозначно не определена, однако в литературе есть данные, что повышение уровня IL-17 является независимым фактором риска ТБА, а наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене IL-17 ассоциировано с развитием аллергических заболеваний [47].

Несмотря на то, что малогранулоцитарное воспаление характеризуется отсутствием эозинофилии и нейтрофилии мокроты, было показано повышение количества воспалительных клеток у пациентов с малогранулоцитарным воспалением относительно здоровых людей [44]. Предполагается, что бронхиальная гиперреактивность у пациентов с малогранулоцитарным типом воспаления связана не только с воздействием воспалительных цитокинов: на животных моделях было продемонстрировано, что обработка фактором роста нервов (NGF) индуцировала бронхиальную гиперреактивность в той же степени, что и сенсибилизация аллергеном [44].

Считается, что малогранулоцитарное воспаление наиболее часто встречается среди хорошо контролируемой астмы и связано с лучшими показателями функции внешнего дыхания. Однако около 20% пациентов с малогранулоцитарным воспалением имеют тяжелое течение заболевания, рефрактерное к проводимой терапии [48]. Наличие признаков ремоделирования дыхательных путей в данной группе пациентов позволило предположить существование механизмов формирования фиксированной обструкции дыхательных путей вне зависимости от выраженности воспаления, что также было показано на животных моделях. Ведущая роль в ремоделировании дыхательных путей в случае малогранулоцитарного воспаления отводится гладкомышечным клеткам [48].

Важно заметить, что эндотипы находятся в тесной связи с фенотипами заболевания. Около 25% пациентов, страдающих ТБА, имеют выраженное эозинофильное воспаление и поздний дебют заболевания [49]. Фенотипами, отражающими T2-эндотип, также являются аллергическая и аспириновая ТБА [44]. Недавний кластерный анализ выявил T2-эндотип среди эозинофильной астмы с поздним дебютом, ассоциированной с хроническим полипозным риносинуситом, для которого была характерна высокая экспрессия специфичного IgE к энтеротоксину *Staphylococcus aureus* и высокие уровни IL-5 [44]. В исследовании была показана возможность присутствия в бронхоальвеолярном лаваже ассоциации Th2/Th17 клеток, что характеризовалось более тяжелым течением заболевания, чем присутствие указанных лимфоцитов по отдельности [44]. Для пациентов с не-T2-эндотипом также характерен поздний дебют заболевания [45]. По данным литературы содержание нейтрофилов в мокроте выше у пожилых пациентов, страдающих БА, чем у пациентов молодого и среднего возраста [45]. Плохой ответ на ингаляционные и системные ГКС является характерной чертой пациентов, имеющих не-T2-воспаление. Известно, что ИГКС индуцируют апоптоз эозинофилов, однако

оказывают обратный эффект на нейтрофилы [40]. В качестве основных триггерных факторов в группе пациентов, имеющих не-T2-воспаление, выделяют интенсивные физические нагрузки, метеорологические условия (в частности, воздействие холода), воздействие курения, поллютантов, инфекционных агентов. Колонизация такими микроорганизмами, как *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus*, ассоциировалась с более высоким уровнем нейтрофилов и концентрацией IL-8 у пациентов с БА. Связь с ожирением установлена как для T2-, так и для не-T2-эндотипов [40, 44].

Таким образом, становится очевидным, что пациентам с ТБА необходима персонализированная терапия, учитывающая патогенетические особенности заболевания. Для разграничения T2- и не-T2-воспаления необходимо определение биомаркеров, играющих ключевую роль в той или иной клинической ситуации. Идеальный биомаркер представляет собой параметр, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, характеризующий особенности заболевания, позволяющий выбрать таргетную терапию, контролировать ее эффективность, прогнозировать ответ на лечение и при этом быть неинвазивным и доступным в клинической практике [50]. Признанными маркерами T2-воспаления являются эозинофилия крови и мокроты, повышение уровня общего IgE, а также повышение FeNO в выдыхаемом воздухе, однако все они имеют определенные ограничения [49].

Затруднительно говорить о преобладающей роли того или иного типа воспаления в патогенезе ТБА [43, 44]. Примечательно, что взаимосвязь между выраженностью воспаления и количеством обострений, а также влияние на прогноз БА были показаны как для эозинофильного, так и для нейтрофильного воспаления [40, 44, 45, 49]. Как эозинофилия, так и нейтрофилия мокроты ассоциируются со снижением ОФВ₁ до проведения бронходилатационной пробы, однако только для нейтрофилии мокроты была выявлена взаимосвязь с постбронходилатационным ОФВ₁ [40]. Это свидетельствует в пользу дисрегуляции иммунного ответа как основе тяжелого течения БА. С помощью методов молекулярной биологии возможно проведение глубокого анализа имеющихся нарушений, что является необходимым для разработки таргетной терапии и оптимизации ведения пациентов с ТБА.

Заключение

Очевидно, что ТБА представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. В ведении пациентов особое значение приобретают немедикаментозные факторы и мультидисциплинарный подход. Гетерогенность ТБА укладывается в понятия фенотипа и эндотипа, идентификация которых в клинической практике имеет ограничения, но является необходимой для персонализированной терапии. В основе тяжелого течения заболевания лежит нарушение регуляторных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Определенные трудности представляет расшифровка механизмов, обуславливающих

ремоделирование дыхательных путей в отсутствии выраженного воспаления. Необходимо проведение дальнейших исследований в области молекулярной биологии для объяснения патогенетических механизмов, лежащих в основе тяжелого течения заболевания, а также поиск новых биомаркеров, позволяющих диагностировать патологические процессы в клинической практике.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Крапошина А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): написание текста, подготовка публикации

Собко Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): редактирование текста

Демко И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): окончательное утверждение рукописи

Кацер А.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>): сбор материала

Казмерчук О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>): написание текста

Абрамов Ю.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>): анализ полученных данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Kraposhina A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): text writing, preparation of a publication

Sobko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): text editing

Demko I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): final approval of the manuscript

Katser A.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>): collection of material

Kazmerchuk O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>): text writing

Abramov Yu.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>): analysis of the received data

Список литературы/ References:

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Members of GINA Committees. 2020; 1-211. [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018; 28(3): 341-358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V. et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. Russian Pulmonology. 2018; 28(3): 341-358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 [In Russian].
- Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. Сибирское медицинское обозрение. 2014; 5: 47-52.
Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2014; 5: 47-52. [In Russian].
- Белевский А.С., Зайцев А.А. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. Медицинский совет. 2018; 15: 60-68. doi:10.21518/2079-701X-2018-15-60-68
Belevsky A.S., Zaitsev A.A. Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma therapy: real clinical practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018; (15): 60-68. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68 [In Russian].
- Nagase H. Severe asthma in Japan. Allergology International. 2019; 68(2): 167-171. doi:10.1016/j.alit.2019.02.004
- O'Toole J., Mikulic L., Kaminsky D.A. Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2016; 36(3): 425-438. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.001
- Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11-18.
Brodskaya O.N. Bronchial asthma with frequent exacerbations: risk factors and prevention measures. Prakticheskaya pul'monologiya. 2016; 3: 11-18. [In Russian].
- Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. PLoS One. 2015; 10(7): e0133490. doi: 10.1371/journal.pone.0133490
- Ненасева Н.М. Это трудное слово «комплаинс», или Как можно повысить приверженность лечению при бронхиальной астме. Астма и аллергия. 2013; 2: 15-19.
Nenasheva N.M. This is a difficult word for «compliance», or How one can increase adherence to treatment for bronchial asthma. Asthma and allergy. 2013; 2: 15-19. [In Russian].
- Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015; 135(4): 896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
- von Bülow A., Backer V., Bodtger U. et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma — Outcomes of a systematic assessment protocol. Respiratory Medicine. 2018; 145: 41-47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.020
- van der Meer A.N., Pasma H., Kempenaar-Okkema W. et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. European Respiratory Journal. 2016; 48(3): 726-733. doi: 10.1183/13993003.00220-2016
- Verhamme K.M.C., Lucet C., Van Meerhaeghe A. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. European Journal of Operational Research. 2019; 5: 00253-2018. doi: 10.1183/23120541.00253-2018
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal. 2014; 43(2): 343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Wark P.A.B., Hew M., Maltby S. et al. Diagnosis and investigation in the severe asthma clinic. Expert review of respiratory medicine. 2016; 10(5): 491-503. doi: 10.1586/17476348.2016.1165096
- Majellano E.C., Clark V.L., Winter N.A. et al. Approaches to the assessment of severe asthma: barriers and strategies. Journal of Asthma and Allergy. 2019; 12: 235-251 doi: 10.2147/JAA.S178927
- Hashimoto S., Bel E.H. Current treatment of severe asthma. Clinical and Experimental Allergy. 2012; 42(5): 693-705. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03936.x
- Jeong J.S., Lee Y.C. Basics of Severe Asthma in Clinical Practice. In: Severe Asthma. Springer, Singapore. 2018: 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-1998-2_1
- Kang H-R., Song H.J., Nam J.H. et al. Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nationwide population-based observational study in South Korea. BMJ Open. 2018; 8(3): e020825. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020825

20. McDonald V.M., Maltby S., Reddel H.K. et al. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions-A roundtable report. *Respirology*. 2017; 22(1): 53-60. doi: 10.1111/resp.12957
21. Menzies-Gow A., Chiu G. Perceptions of asthma control in the United Kingdom: a cross-sectional study comparing patient and healthcare professionals' perceptions of asthma control with validated ACT scores. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2017; 27(1): 48. doi: 10.1038/s41533-017-0050-x
22. Burke H., Davis J., Evans S. et al. A multidisciplinary team case management approach reduces the burden of frequent asthma admissions. *European Journal of Operational Research*. 2016; 2(3): 00039-2016. doi: 10.1183/23120541.00039-2016
23. Hedenrud T., Jakobsson A., Malla H.E., et al. «I did not know it was so important to take it the whole time» — self-reported barriers to medical treatment among individuals with asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019; 19: 175. doi: 10.1186/s12890-019-0934-3
24. Архипов В.В., Лазарева Н.Б. Принципы адекватного выполнения ингаляции. *Практическая пульмонология*. 2018; 3: 66-74. Arkhipov V.V., Lazareva N.B. Principles of adequate inhalation. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 3: 66-74. [In Russian].
25. Gregoriano C., Dieterle T., Breitenstein A. et al. Use and inhalation technique of inhaled medication in patients with asthma and COPD: data from a randomized controlled trial. *Respiratory Research*. 2018; 19(1): 237. doi: 10.1186/s12931-018-0936-3
26. Lavorini F., Usmani O. Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013; 22: 385-386. doi: 10.4104/pcrj.2013.00097
27. Jahedi L., Downie S.R., Saini B. et al. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2017; 30(1): 42-52. doi: 10.1089/jamp.2016.1287
28. Asano K., Izuhara K. What we know, do not know, and should know about severe asthma. *Allergology International*. 2019; 68(2): 133-134. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.002
29. Ненашева Н.М. Фенотипы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 2-11. Nenasheva N.M. Phenotypes and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 2-11. [In Russian].
30. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021; 1–85. [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf (дата обращения: 23.06.2021). Clinical guidelines. Bronchial asthma. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021; 1-85. [Electronic resource]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf (date accessed 23/06/2021). [In Russian]
31. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 87(12): 26-31. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(12): 26-31. [In Russian].
32. Ненашева Н.М., Белевский А.С., Фассахов Р.С. и др. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля. *Российский аллергологический журнал*. 2016; 4-5: 43-54. Nenasheva N.M., Belevskiy A.S., Fassahov R.S. et al. Asthma phenotypes difficult to treat: the possibility to achieve a control. *Russian Journal of Allergy*. 2016; 4-5:43-54. [In Russian].
33. Kämpfe M., Vosough M., Malinovschi A. et al. Upper airway and skin symptoms in allergic and non-allergic asthma: results from the Swedish GA2LEN study. *Journal of Asthma*. 2018; 55(3): 275-283. doi: 10.1080/02770903.2017.1326132
34. Hirano T., Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018 Feb 9; 11:19-27. Doi: 10.2147/JAA.S125948
35. Tan D.J., Walters E.H., Perret J.L. et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. *Thorax*. 2016; 71(11): 981-987. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208183
36. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respiratory Medicine*. 2015; 109: 1404-1409. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
37. Ciebiada M., Domagala M., Gorska-Ciebiada M., et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2014; 35(5): 72-79. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
38. Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2018; 120(2): 164-168. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004
39. Wang L., Gao S., Zhu W. et al. Risk factors for persistent airflow limitation: analysis of 306 patients with asthma. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014; 30(6): 1393-1397. doi: 10.12669/pjms.306.5363
40. Haddad A., Gaudet M., Plesa M. et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2019; 20(1): 234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
41. Tashiro H., Shore S.A. Obesity and severe asthma. *Allergology International*. 2019; 68(2): 135-142. doi:10.1016/j.alit.2018.10.004.
42. Kim S., Lee C.H., Jin K.N. et al. Severe Asthma Phenotypes Classified by Site of Airway Involvement and Remodeling via Chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(5): 312-320. doi: 10.18176/jiaci.0265.
43. Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017; 47(2): 161-175. doi: 10.1111/cea.12880.
44. Kuruvilla M.E., Lee F.E.-H., Lee G.B. Understanding asthma Phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019; 56(2): 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
45. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020; 75(2): 311-325. doi: 10.1111/all.13985
46. Mogensen I., Alving K., Dahlen S-E. Et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy*. 2019; 49: 155-162. doi: 10.1111/cea.13302
47. Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях. *Pacific Medical Journal*. 2018; 2: 15-20. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.15-20 Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Dolgoplov M.S. Interleukin-17 family in atopy and allergic diseases. *Pacific Medical Journal*. 2018; 2: 15-20. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.15-20 [In Russian].
48. Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: The uncoupling of airway obstruction from inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(4): 1287-1294. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008
49. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulmonary Therapy*. 2020; 6(1): 47-66. doi: 10.1007/s41030-019-00109-1
50. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017; 47(2): 148-60. doi: 10.1111/cea.12881