

Фенотип-ориентированная иммунотерапия бронхиальной астмы

Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Phenotype-oriented immunotherapy of bronchial asthma

E.V. Sidorenko, L.R. Vykhristsenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В статье рассматривается гетерогенность и многообразие бронхиальной астмы, которая представляет собой заболевание с различной этиологией, патогенезом, течением, ответом на терапию. Представлены методы иммунотерапии и лекарственные средства, разработка и применение которых основано на определении преобладающего фенотипа и эндотипа бронхиальной астмы.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, фенотипы астмы, эндотипы астмы, иммунотерапия.

Summary

The article considers the heterogeneity and diversity of bronchial asthma, which is a disease with different etiology, pathogenesis, course, response to therapy. Methods of immunotherapy and drugs are presented, their development and use is based on the determination of the prevailing phenotype and endotype of bronchial asthma.

Keywords

Bronchial asthma, asthma phenotypes, asthma endotypes, immunotherapy.

Бронхиальная астма (БА) является заболеванием, основанным на многофакторном взаимодействии генетической предрасположенности и различных экологических воздействий. БА страдают в мире около 235 миллионов человек [1, 2], ее распространенность увеличивается со временем. В структуре заболеваемости астмой отмечается увеличение доли ее тяжёлых форм, что привело к росту числа госпитализаций [3, 4]. Общая заболеваемость астмой по нашей республике выросла за 2005-2016 годы с 44593 до 65947 случаев соответственно, при этом на долю аллергической формы БА пришлось 85,8% [5].

Представляя собой довольно гетерогенное заболевание со своими эндотипами и фенотипами, астма по-разному поддается терапии. Каждый из ее вариантов имеет собственную этиологию, особенности патогенеза и клинической картины. Фенотип заболевания определяется как «наблюдаемые свойства организма, вызванные взаимодействием генотипа и окружающей среды»

[6]. Эндотип заболевания есть разновидность болезни, опосредуемая сочетанием ряда индивидуальных механизмов, в том числе патофизиологических.

Большой вклад в эволюцию понятия БА внесли ученые школы клинических аллергологов и иммунологов России и Беларуси, которые предложили несколько классификаций, в наибольшей степени отражающих гетерогенность БА. В 1977 г. Федосеевым Г.Б. были выделены клинико-патогенетические варианты течения БА. Среди них он выделял атопический, инфекционно-зависимый, стероидозависимый, дизовариальный и аспириновый. Эта классификация дополнялась астмой физического усилия, нервно-психической, холинергической и аутоиммунной, включала т.н. адренергический дисбаланс, [7]. Новиков Д.К. и Новикова В.И. позднее описывали три основных формы бронхиальной астмы. Это аллергическая (син. атопическая и экзогенная); неаллергическая (псевдоаллергическая), включая экзогенную и

иммунодефицитную, а также эндогенная псевдо-аллергическая или дисметаболическая. Она представлена дисгормональным вариантом, астмой физического усилия, аспириновой, нервно-психической и холинергической разновидностями астмы [8]. Чучалиным А.Г. в 2002 г. предложены 6 основных вариантов бронхиальной астмы, от атопической до бронхоконстрикционной от физической нагрузки [9].

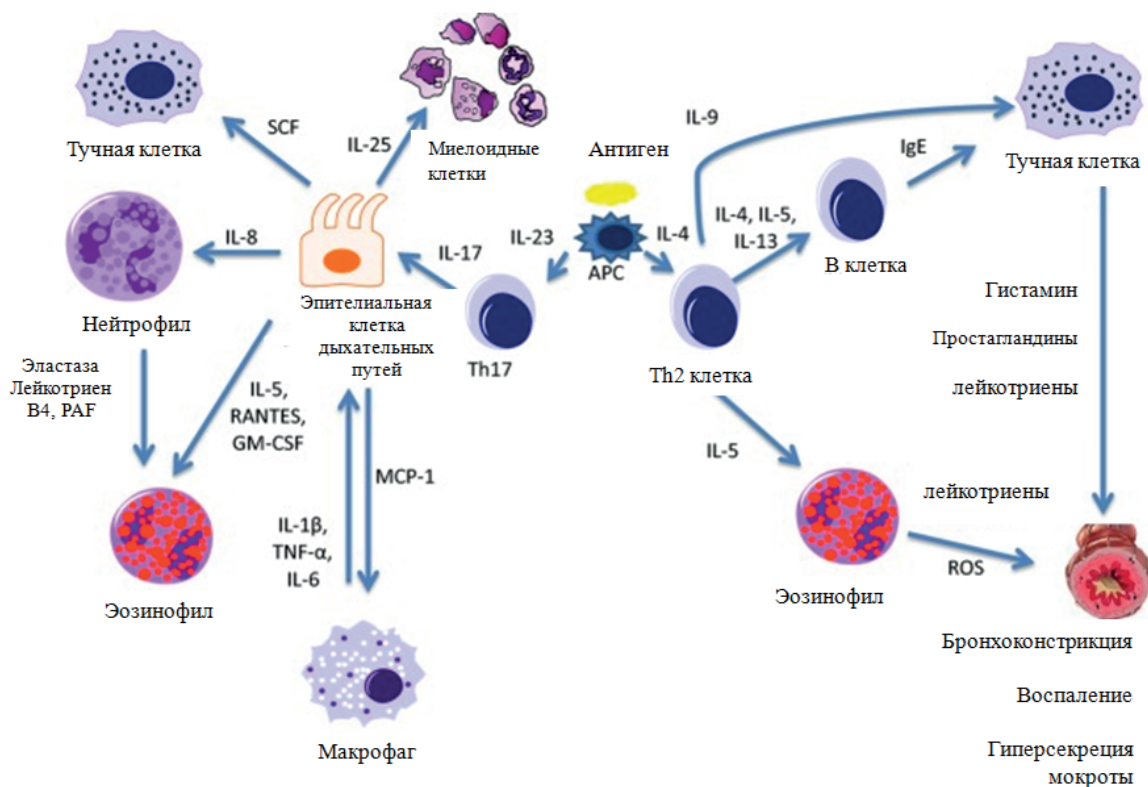
В последние годы активно развиваются такие направления фенотипирования БА, как генетическое, биологическое, клиническое, способствующие пониманию патогенеза заболевания разработке индивидуальных схем терапии.

Молекулярные/физиологические фенотипы

Выделяют два фенотипа БА в зависимости от преобладающего типа воспаления дыхательных путей: преимущественно Th2/эозинофильное воспаление и преимущественно Th17/нейтрофильное воспаление (рис. 1).

Классическая модель аллергического Th2 воспаления дыхательных путей характеризуется инфильтрацией подслизистой оболочки активированными Th2-лимфоцитами, эозинофилами,

макрофагами, тучными клетками и нейтрофилами, вследствие которой формируются гиперчувствительность и гиперреактивность дыхательных путей [10, 11]. Происходит представление АП-клетками аллергена (антигена) недифференцированным Т-хелперам (Th0) с дальнейшей их дифференцировкой в направлении Т-хелперов 2 типа (Th2). Тимический стромальный лимфопоэтин действует на рецепторы, экспрессируемые дендритными клетками, способствуя транскрипции OX-40L, который, являясь членом семейства цитокинов фактора некроза опухоли (TNF), индуцирует экспрессию цитокинов активированными дендритными клетками, что приводит к дифференцировке Th2-клеток [12]. Th2-лимфоциты продуцируют интерлейкины (IL) -4, IL-5 и IL-13, которые стимулируют В-клетки к синтезу и высвобождению IgE. Согласно классической парадигме развития аллергической реакции в дыхательных путях, IgE связывается с поверхностью тучных клеток через Fc-фрагмент. Его взаимодействие с аллергеном далее запустит высвобождение гистамина, а также простагландинов и лейкотриенов во время клеточной дегрануляции. Th2-лимфоциты дополнительно продуцируют IL-9, который стимулирует про-



Адаптировано из J.L.Trevor & J.S.Deshane, 2014

Рис. 1. Классическая модель аллергического воспаления дыхательных путей

лиферацию тучных клеток в дыхательных путях [13], и IL-5 – цитокин, связанный с выживанием эозинофилов [14]. Эозинофилы участвуют в воспалительной реакции посредством высвобождения медиаторов, приводящих к бронхоспазму, образованию слизистого секрета, структурным повреждениям дыхательных путей [15, 16, 17, 18]. Th2-иммунный ответ характеризуется участием в воспалительной реакции врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, продуцирующих IL-4, IL-5, IL-13. Полагают, что преобладание Th2-ответа возможно вследствие усиленной дифференцировки и пролиферации Th2-клеток или повышенной гибели Th1-клеток, продуцирующих ИНФ- γ [19, 20].

Другой молекулярный фенотип БА характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением дыхательных путей и активацией Th17-клеток. Субпопуляция Th17-клеток продуцирует IL-17, который действует на эпителиальные клетки дыхательных путей и стимулирует выделение нескольких факторов, активирующих эозинофилы: IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), RANTES, макрофагального хемоаттрактанта-белок-1 (MCP-1), рекрутирующего макрофаги. Секреция эпителиальными клетками дыхательных путей IL-8 приводит к мобилизации нейтрофилов, выделяющих матриксную металлопротеиназу 9 (MMP9), эластазу, лейкотриен B4 и фактор активации тромбоцитов (PAF), которые усиливают активность эозинофилов. Активированные макрофаги высвобождают IL-1, TNF- α и IL-6, взаимодействующие с другими воспалительными клетками, что приводит к образованию положительной обратной связи с эпителиальными клетками дыхательных путей [11]. Дальнейшее изучение молекулярного фенотипа БА продолжается, и в идеале он должен идентифицировать общие молекулярные пути с общими клиническими характеристиками заболевания.

Биологические и клинические фенотипы БА

По результатам цитологического исследования индуцированной мокроты различают несколько биологических фенотипов БА, отражающих характер воспаления дыхательных путей [21, 22]:

- эозинофильная астма, диагностируемая у половины взрослых больных (когда в индуцированной мокроте выявляют более 3% эозинофилов);

- нейтрофильная астма – при содержании нейтрофилов более 51% в индуцированной мокроте. Она чаще встречается у женщин;
- смешанная астма, при которой в мокроте отмечают увеличенное содержание одновременно эозинофилов и нейтрофилов; и, наконец;
- малогранулоцитарная астма – когда в мокроте не повышается содержание ни нейтрофилов, ни эозинофилов.

Клинические фенотипы БА описаны в 2008 году в исследовании Haldar P. с соавторами [23], которые опубликовали результаты кластерного анализа в популяции пациентов с лёгкой (184 пациента), среднетяжёлой (187 пациентов) и рефрактерной БА (68 пациентов, не соблюдающих рекомендации по лечению). Сравнивали частоту обострений и изменение дозы глюкокортикостероидов за 12 месяцев в популяции 439 пациентов. Авторами были выделены 5 кластеров БА: благоприятная БА - пациенты среднего возраста, симптомы БА и воспаление хорошо контролируются, благоприятный прогноз; ранняя атопическая БА - с соответствием симптомов выраженности воспаления; неэозинофильная с ожирением БА - позднее начало, чаще встречается у женщин, повышенный индекс массы тела, значительная выраженность симптомов; ранняя с доминированием симптомов БА - раннее начало, атопия, индекс массы тела нормальный; БА с доминирующим воспалением - начало позднее, чаще болеют мужчины, симптомы ежедневные умеренные, выраженное эозинофильное воспаление.

В 2013 году Tae-VumKim с соавторами [24] выполнили кластерный анализ в популяции 2567 корейских пациентов. Были выделены четыре подтипа астмы: астма курильщика – наименьшее число пациентов в кластере, тяжёлая обструктивная БА, ранняя атопическая БА – выявлялась чаще других, и поздняя лёгкая БА – число пациентов несколько меньше, чем в ранней атопической БА.

В 2014 году WeiWu с соавторами [25] был проведён кластерный анализ 378 пациентов, подтвердивший наличие ранее идентифицированных кластеров: ранняя аллергическая астма, очень тяжёлая, глюкокортикостероидзависимая БА (смешанный воспалительный кластер); поздняя БА (эозинофильный кластер, связанный с назальным полипозом); женский кластер (преобладание симптомов раннего начала заболевания).

Согласно «глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (GINA 2009), среди клинических фенотипов астмы называют аллергическую, неаллергическую, астму

с поздним дебютом, астму с фиксированной обструкцией дыхательных путей, а также астму у пациентов с ожирением [26, 27].

Генетические фенотипы

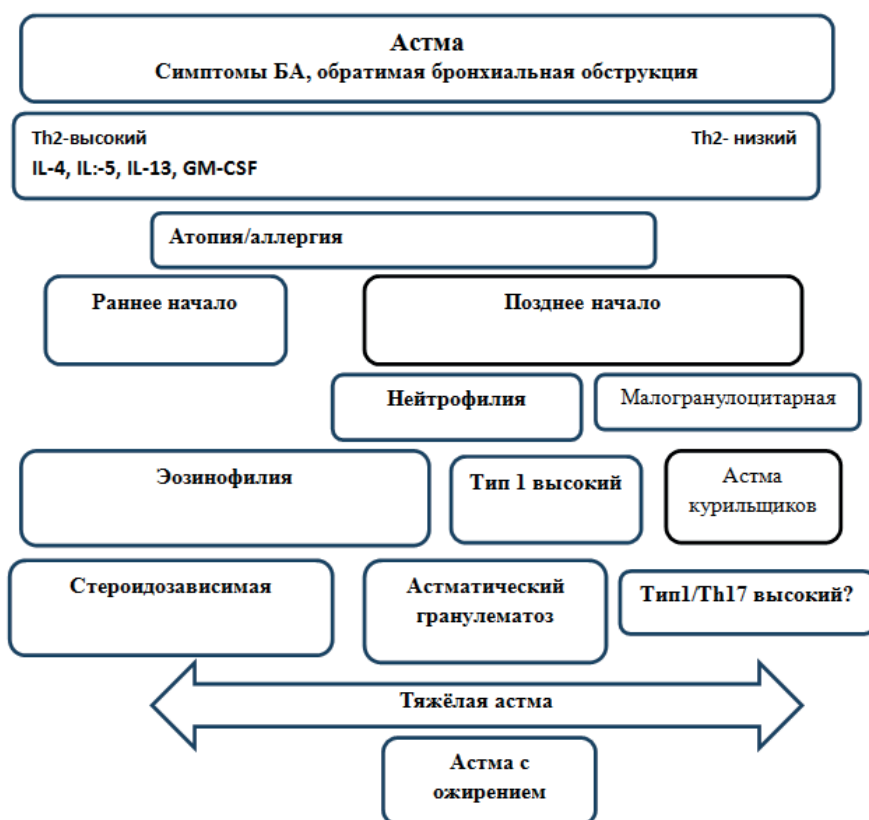
Астма является полигенетическим заболеванием. Гены, связанные с развитием БА, обычно ранжируют по нескольким функциональным категориям. Это гены, регулирующие Th2-ответ и кодирующие Toll-врожденные рецепторы для микробов. Далее нахывают группы генов, ответственных за воспаление, бронхоконстрикцию, ремоделирование бронхов и барьерную дисфункцию эпителия. По данным метаанализа, проведенного Denham S. с соавторами [28], подтверждена важность HLA локуса на хромосоме 6 как ключевого звена локуса восприимчивости к БА, а также выделены другие области, которые могут иметь значение: 5q23,2-q34 и 7p21.1-14.1. Область 5q23.2-q34 содержит кластер гена цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5, IL-12B) и ранее была предложена как локус восприимчивости к астме/атопии [29], а область 7p21.1-14.1 содержит ранее идентифицированную восприимчивость к БА, ген GPRA (7p14.3) [30].

В последние годы был проведен ряд фармакогенетических исследований, в которых были

идентифицированы гены, ответственные за индивидуальные различия ответа на основные группы терапевтических средств (ЛС). В их числе β 2-агонисты, глюкокортикостероиды и антилейкотриеновые препараты. Оказалось, что большая часть пациентов-астматиков не реагирует на один или несколько перечисленных классов лекарств. [31, 32, 33]. Большинство эффектов ЛС определяется взаимодействием нескольких продуктов гена, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, включая различия в рецепторах, метаболизирующих ферментах, транспортерах и др. Вследствие этого, полигенные детерминанты эффектов ЛС становятся все более важными в фармакогеномике [34].

Эндотипы БА

Для каждого эндотипа бронхиальной астмы, охарактеризованы патофизиологические особенности [35]. Для «Th2-высокого» эндотипа присущи высокие уровни общего или специфического IgE, Th2-цитокинов, лейкотриенов, эозинофилов. «Th2-низкому» эндотипу свойственны низкие уровни IgE, нейтрофильное воспаление. Именно при нем заметна активация врожденного иммунитета [36], (рис. 2).



Адаптировано из GauthierM, RayA, Wenzel SE., 2015

Рис. 2. Варианты эндотипов БА

Высокий уровень Th2 как бы предвещает ранние проявления атопии. Меньше мы знаем об эндотипе с низким уровнем Th2. Он дебютирует в позднем возрасте, его чаще встречают у больных с ожирением или инфекционной БА.

Иммунотерапия аллергической БА

До настоящего времени нет конкретных рекомендаций для этиопатогенетического лечения различных фенотипов БА, не разработаны критерии отбора пациентов для выбора того или иного метода, отсутствуют схемы лечения, основанные на объективной оценке контроля БА. Исключением является аллергическая БА, при которой проводится аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) - единственный метод, влияющий на все патогенетические звенья заболевания [37]. При введении аллергена во время АСИТ модулируются как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы, что в конечном итоге приводит к клиническому улучшению. В инфильтрате снижается число лаброцитов [38, 39], базофилов [40] и эозинофилов слизистой [41], а так же количество врожденных лимфоидных клеток типа 2 (ILC2) [42] и Th2-клеток [43, 44] на периферии. АСИТ модулирует реакции дендритных клеток [45], что приводит к иммунному отклонению от Т-хелперного ответа 2 типа к ответу 1 типа, индукции IL-10, IL-35, TGF- β и генерированию регуляторных Т-клеток FoxP3+, повышению продукции IgG4-антител, что, в целом, способствует развитию аллергенспецифической иммунологической толерантности.

Высокодозовая парентеральная АСИТ, чаще всего с подкожным введением аллергена, широко используемая в настоящее время, требует высокой степени приверженности пациента к лечению. Однако только небольшая доля (<1%) вводимого аллергена попадает в местный лимфатический узел, где дендритные клетки индуцируют Т- и В-клеточные ответы, необходимые для возникновения иммунотерапевтического эффекта [46]. Попадание аллергена в сосудистую сеть при подкожной инъекции может вызывать тяжёлые системные аллергические реакции, вплоть до развития анафилаксии. С этой точки зрения более обоснована и безопасна внутрикожная АСИТ. При внутрикожном введении аллергена большая его часть доставляется АПК кожи (дендритные клетки Лангерганса, находящиеся в базальном слое эпидермиса, дендритные клетки дермы) в ближайший лимфатический узел, где происходит индукция иммунного ответа. Безопасность внутрикожной АСИТ возрастает вследствие возможности визуального контроля

выраженности местной реакции, что позволяет своевременно корректировать дозу аллергена. Это позволило разработать метод ускоренной внутрикожной АСИТ, при которой наращивание дозы аллергена проводится в течение 14 дней. Метод зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный, используется в течение 20 лет в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы [47].

Разрабатываются мукозальные методы АСИТ, упрощаются режимы лечения, создаются высокоиммуногенные алерговакцины с низкой аллергенностью [48]. Среди известных на сегодня методов иммунотерапии *in situ* выделяют интраназальный, конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный и пероральный. Из них наиболее часто применяют сублингвальную АСИТ, реже – пероральную или сублингвально-пероральную. В настоящее время клиническая эффективность и безопасность сублингвальной АСИТ у взрослых и детей считаются доказанными [49]. При проведении сублингвальной АСИТ снижается уровень IL-13, IL-5 и пролиферация аллерген-специфических CD4+Т-лимфоцитов. Одновременно уровни IL-10, IFN- γ , IgG1- и IgG4-антител, секреторных (блокирующих) IgA-антител повышаются. За счет этого подавляются эозинофилы и экспрессия молекул адгезии в органах-мишенях [50].

Дозы аллергена, используемые для сублингвальной и пероральной АСИТ существенно различаются – от очень низких, в 2 раза меньше подкожной АСИТ, до высоких – в 50 раз больше, чем при подкожной АСИТ. Мы изучили эффективность низкодозовой пероральной АСИТ (курсовая доза 690/3,5 PNU/мкг) при БА. Применение в течение года алерговакцины, содержавшей низкие дозы бытовых и эпидермальных аллергенов сопровождалось уменьшением симптомов БА, снижением потребности в ЛС, повышением качества жизни пациентов [51]. Поскольку сведения об эффективности пероральной АСИТ существенно различаются, особенно при БА, дальнейшие исследования её иммунных механизмов и эффективности остаются актуальными.

Биологическая терапия БА

Более двадцати лет ведутся исследования биологической терапии БА с использованием для оценки ее эффективности различных биомаркеров. В целом, эти исследования выявили возможность использования маркеров воспаления Th2 типа в качестве предикторов эффективности целевой терапии при Th2-высоком эндотипе БА [36], (таблица).

Таблица. Биологические агенты БА и возможные биомаркеры

Патологический путь	Утвержденные или испытываемые биологические агенты	Биомаркеры-предикторы реакции на терапию	Биомаркеры, модулированные терапией	Проведенные исследования
IgE	Omalizumab	FeNO Эозинофилы крови Периостин	FeNO Эозинофилы мокроты	Hanania et al., 2013 [59]
IL-4/IL-13	Pitrakinra Dupilumab	FeNO Эозинофилы мокроты	FeNO	Wenzel et al., 2007 Wenzel et al., 2013 [56]
IL-13	Lebrikizumab Tralokinomab	Периостин FeNO Эозинофилы IL-13 мокроты	FeNO	Corren et al., 2011 [57] Piper et al., 2013 [58]
IL-5	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab	Эозинофилы мокроты Эозинофилы крови	Эозинофилы мокроты Эозинофилы крови	Flood-Page и др., 2007 [52] Haldar et al., 2009 [53] Pavord et al., 2012 [54] Bel et al., 2014, [55]

Примечание - FeNO - концентрация выдыхаемого оксида азота.

В первом из этих исследований был рассмотрен меполизумаб (антитело к IL-5), который в широкой популяции БА ранее был в значительной степени неэффективным [52]. Однако лечение меполизумабом пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, многие из которых отмечали позднее начало заболевания, значительно уменьшало количество обострений БА [53]. Дальнейшие исследования показали, что терапия против IL-5 (или IL-5R), проведенная у пациентов с эозинофилией крови или мокроты, последовательно уменьшала частоту обострений БА, снижала ежедневную дозу перорального глюкокортикостероида, а в некоторых случаях также улучшала и вентиляционную функцию легких [54, 55].

Аналогично, использование дупилумаба (антитело к рецептору IL-4R α), при эозинофилии способствовало сохранению контроля над симптомами БА при отмене базисной терапии, дополнительно увеличивая объем форсированного выдоха за 1 секунду [56].

Лебрикизумаб (антитело к IL-13), показал незначительные преимущества в общей популя-

ции пациентов, но способствовал выраженному улучшению объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с высоким уровнем сывороточного уровня периостина, который является маркером воспаления типа 2 [57]. Аналогичные результаты были представлены в исследовании эффективности тралокинумаба [58].

В ретроспективном анализе было показано, что омализумаб (антитело против IgE), был более эффективен у пациентов с признаками воспаления Th2-типа, что сопровождалось снижением эозинофилов крови, периостина в сыворотке или FeNO [59, 60]. В настоящее время согласно Государственного реестра ЛС в Республике Беларусь зарегистрирован омализумаб под торговым наименованием «Ксолар», в Российской Федерации зарегистрированы три биологических препарата - омализумаб (Ксолар), меполизумаб (Нукала) и реслизумаб (Синкейро).

Десенсибилизирующие эффекты аутосеротерапии

Патогенетические механизмы аллергии полиморфны и включают в себя IgE-зависимые и IgE-

независимые аллергенспецифические гранулоцитопосредованные, тромбоцитопосредованные и лимфоцитарные реакции, а также неспецифические псевдоаллергические реакции, которые реализуются через единые медиаторы (гистамин, серотонин, ацетилхолин, лейкотриены и др.). Для блокирования патофизиологических эффектов действия медиаторов используют антимедиаторные ЛС, однако, действие их кратковременно, возможно развитие резистентности к проводимому лечению. При лечении аллергических заболеваний используется десенсибилизация аутологичными, содержащимися в крови, эндогенными медиаторами аллергии. Так, известны методики лечения гистамином и содержащими его ЛС (гистаглобулин, гистаглобин, гистаде-сталь и др.) астмы и крапивницы.

Кроме медиаторов аллергии в сыворотке крови пациентов содержатся антитела, широкий спектр цитокинов, другие биологические компоненты крови. Введение такой аутосыворотки внутривенно в биологически активные точки способствует синтезу антимедиаторных, антицитокиновых антител, вследствие чего супрессируются реакции на аллергены и триггеры. Методы аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии, разработанные на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Витебского медицинского университета, апробированы при различных аллергических заболеваниях – БА, аллергическом рините, хронической крапивнице, и являются высокоэффективными и безопасными [61, 62].

Иммуномодуляторы в терапии БА

Обострения БА нередко связаны с дефектами или недостаточностью какого-либо звена мукозальной системы иммунитета слизистой оболочки дыхательных путей, что проявляется частыми рецидивами вирусных, бактериальных или микст-инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Такой вариант течения инфекций с частыми обострениями, развитием осложнений и низкой эффективностью антибактериальной терапии, характерен для иммунодефицитного фенотипа БА. В этих случаях существует необходимость стимулирующей иммунотерапии. Известно, что предварительный контакт с патогенами (с их молекулярными паттернами) повышает активность врождённого звена системы иммунитета в отношении широкого спектра патогенов. Это получило название «тренированного» иммунитета, ныне ставшее расхожим. В свете данной концепции можно объяснить терапевтический эффект как у взрослых, так и у

детей некоторых иммуномодуляторов микробного происхождения (ликопид, пидотимод и др.), используемых при респираторных инфекциях [63, 64]. Применение этих средств стимулирует активацию Т-лимфоцитов, и опосредованных ими адаптивных реакций. Все это ведет к разрушению инфицированной вирусом или трансформированной клетки. А после активации В-клетки, становясь плазмочитами, вырабатывают антитела, что дает уже гуморальную адаптивную защиту [65]. При астме, осложненной вторичными иммунодефицитами, доказана эффективность применения АСИТ в комбинации с полиоксидонием, ликопидом, миелопидом, циклофероном и др. иммуномодуляторами, анти-IgE-терапией.

Заключение

В последние годы активно изучаются фенотипы и эндотипы БА с целью повышения эффективности проводимой терапии и максимальной ее индивидуализации. Возрастает интерес к применению иммунотерапии при БА, которая способствует достижению ремиссии заболевания, снижает потребность в противоастматических лекарственных средствах, повышает качество жизни пациентов, а в случае применения аллергенспецифической иммунотерапии приводит к формированию иммунологической толерантности к аллергену. Совершенствование схем и режимов иммунотерапии аллергенами по пути упрощения и разработки новых подходов к его применению является приоритетной задачей в мировой практике лечения аллергической БА, аллергического ринита и других аллергических заболеваний. Биологические лекарственные средства для целевой терапии, нацеленные на отдельные звенья патогенеза БА, до настоящего времени недостаточно используются из-за большой вариабельности их эффектов, высокой стоимости лечения, отсутствия регистрации. В то же время, известны десенсибилизирующие эффекты аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии — доступных и несложных в исполнении методов иммунотерапии, наиболее показанных при неаллергической и смешанной БА. При астме, осложняющейся частыми рецидивами инфекций дыхательных путей, оправдано применение иммуностимулирующей терапии с использованием иммуномодуляторов микробного происхождения, тимических пептидов, синтетических препаратов. Таким образом, выбор персонализированной иммунотерапии, базирующийся на основании определения фенотипа БА, способствует достижению лучших результатов лечения, по-

звояет избежать чрезмерной фармацевтической нагрузки и побочных эффектов лекарственных средств, оптимизирует затраты на лечение.

Литература

- Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007; v.212, №6, p. 441–452. DOI:10.1016/j.imbio.2007.03.006
- World Health Organization (WHO): Fact-sheet on Asthma. 31.08.2017.
- <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010 годы. *NCHS Data Brief*. 2012; 94: 1–8.
- Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы/ Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012, № 768.
- Барановская Т.В. «Проблемы оказания помощи пациентам с аллергическими заболеваниями в Республике Беларусь» // материалы Республиканской научно-практической конференции (г. Гомель, 12 мая 2017 г.) / РНПЦ РМиЭЧ. – Гомель, 2017.
- Merriam-Webster's collegiate dictionary. 11th ed. Springfield, MA: Merriam-WebsterInc; 2008.
- Федосеев Г.Б., Коровина О.В., Тенигина Н.Г. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. *Тер. Арх.* 1977, №6, с. 51–55.
- Новиков Д.К. Клиническая аллергология. М., «Высшая школа». 1991, с. 228.
- Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с.396–397
- Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol*. 2001, v.79, p. 376–384. DOI:10.1046/j.1440-1711.2001.01025.x
- Trevor J. L., Deshane J. S., Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy* 2014, v.69, p. 817–826. DOI: 10.1111/all.12412
- Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J Allergy ClinImmunol*.2007, v.120, p. 238–244. DOI:10.1016/j.jaci.2007.06.004
- Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008, v.118, p. 3546–3556. DOI:10.1172/JCI36130
- Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol*. 2001,v.79, p. 376–384. DOI:10.1046/j.1440-1711.2001.01025.x
- Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy ClinImmunol*. 2000, v.105, p. 651–663. DOI:10.1067/mai.2000.105712
- Porsbjerg CM, Gibson PG, Pretto JJ, et al. Relationship between airway pathophysiology and airway inflammation in older asthmatics. *Respirology*. 2013, v.18, p. 1128–1134. DOI: 10.1111/cea.12506
- Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes. *PulmPharmacolTher*. 2013, v.26, p. 514–519. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.06.003
- Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, et al. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men: the Normative Aging Study. *EurRespir J*. 1995, v.8, p. 62–69.
- Trautmann A., Akdis M., Kleemann D. et al. T-cell mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 2000;(106) :25–35. DOI: 10.1172/LCI9199
- Burgler S., Ouaked N., Bassin C. et al. Differentiation and functional analysis of human T(H)17 cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;(123):588–595. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.017
- Simpson J.L.,Mc Elduff P., GibsonP.G. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*. 2010, v. 79 (2), p. 147–151.
- DouwesJ, GibsonP, PearceN. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*.2002, v.57, p. 643–648.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 aug. 1;v.178, №3, p. 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC
- Tae-BumKim, An-Soo Jang, Hyouk-Soo Kwon, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohortsEuropean Respiratory Journal2013, v.41, p. 1308–1314. DOI: 10.1183/09031936.00100811
- Wei Wu, Eugene Bleeker, Wendy Moore, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy ClinImmunol*. 2014 May,v.133, №5, p. 1280–1288. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.042
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2009 GINA Report // World Health Organisation [Electronic resource] – 2009 – Mode of access: <http://ginasthma.org/2009-gina-report-global-strategy-for-asthma-managementand-prevention/>
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 GINA Report // World Health Organisation [Electronic resource] – 2018 – Mode of access: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-managementand-prevention/>
- DenhamS., KoppelmanG., BlakeyJ., et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits. *Respir. Research*. 2008, v. 9, No. 1, p. 1–38.
- Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006, v.7, №2, p. 95–100. DOI:10.1038/sj.gene.6364284
- Laitinen T, Polvi A, Rydman P, et al. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science*.2004 , v.304, №5668, p. 300–304.
- Liggett SB. Beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J RespirCrit Care Med* 2000, v.161, p. 197–201.
- Dishy V, Sofowora GG, Xie H-G, et al. The effect of common polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001, v.345, p. 1030–1035. DOI:10.1056/NEJMoa010819
- Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull*.2000, v.56, №4, p. 1054–70.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003, Feb 6, v. 348, №6, p. 538–549. DOI:10.1056/NEJMra020526
- Jan Lötval, Cezmi A. Akdis, Leonard B. Bacharieretal. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. /The journal of allergy

- and clinical immunology, 2011, v. 127, № 2, p. 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
37. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 sept. 15; v.192, №6, p. 660–668. DOI: 10.1164/rccm.201504-0763PP
38. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy *Clinical and Translational Allergy* 2012, v.2, p. 20. DOI: 10.1186/2045-7022-2-20
39. Kawabori S, Nakamura A, Okude Y. The reactivity of mast cells in nasal mucosa:—comparison between allergic and nonallergic disease. *Auris Nasus Larynx*. 1987;14(2):77–86. doi: 10.1016/S0385-8146(87)80024-X.
40. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252–9. The allergen immunotherapy and biomarker field.
41. KleinJan A., McEuen A.R., Dijkstra M.D., Buckley M.G., Walls A.F., Fokkens W.J. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000; 106 (4): 677–686. doi: 10.1067/mai.2000.109621.
42. Klaewsongkram J., Ruxrungtham K., Wannakrairo P., Ruangvejvorachai P., Phanupak P. Eosinophil count in nasal mucosa is more suitable than the number of ICAM-1-positive nasal epithelial cells to evaluate the severity of house dust mite-sensitive allergic rhinitis: a clinical correlation study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 132 (1): 68–75. doi: 10.1159/000073266.
43. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1193–5 e4. The allergen immunotherapy and biomarker field.
44. Taher YA, Henricks PA, van Oosterhout AJ. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. *Libyan J Med*. 2010;5:5303.
45. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):544–51.e1–7. The allergen immunotherapy and biomarker field.
46. Novak N. Targeting dendritic cells in allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006; 26(2): 307–319. doi: 10.1016/j.iac.2006.02.010.
47. Global atlas of allergy, Editors Cezmi A. Akdis, Ioana Agache Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014 2014, с. 316–318
48. Выхристенко, Л.Р. Внутривенная аллергенспецифическая иммунотерапия при атопической бронхиальной астме / *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2014, №3:21–28 DOI: 10.14427/jipai.2014.3.21
49. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*, 2012 2:201
50. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7:6 (28 March). doi:10.1186/1939-4551-7-6
51. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014; 7(1): 6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6
52. Выхристенко, Л.Р. Сублингуальный и пероральный методы специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2008, №4: 23–31.
53. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007, v.176, p. 1062–1071. DOI: 10.1164/rccm.200701-085OC
54. Haldar P, Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009, v.36: 973–984. DOI: 10.1056/NEJMx110005.
55. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012, v.380: 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
56. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014, v.371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa140329
57. Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013, v.368: 2455–2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048
58. Corren J, Lemanske R.F., Hanania N.A. et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011, v.365: 1088–1098. DOI: 10.1056/NEJMcl112234
59. Piper E., Brightling C., Niven R. et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013, v.41: 330–338. DOI: 10.1183/09031936.00223411
60. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. [et al]. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013, v.187: 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
61. Busse W, Spector S, Rosen K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013, v.132, p. 485–486. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.032.
62. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Величинская О.Г., И.В. Семенова, О.В. Ищенко, Н.Д. Титова. Внутривенная ауто-серотерапия – высокоэффективный способ лечения аллергических заболеваний, снижающий уровень Ig E-антител. *Аллергология и иммунология* 2017, Том 18 №1: 25–28.
63. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Ауто-серотерапия аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология* 2008; Т.9, №4: 478–480.
64. Н. Д. Новикова, В. И. Новикова, Д. К. Новиков Применение ликопада в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2003, №4: 52–56.
65. Титова Н.Д., Новикова В.И. Оценка иммунокорректирующего эффекта глюкозаминилмурамилпептида при бронхиальной астме у детей. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2017, №1: 31–36.
66. Калужин, О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский Аллергологический Журнал* 2015; 4: 45–51.

Сведения об авторах:

Сидоренко Елена Викторовна. Республика Беларусь, 210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27. astra-ev@yandex.ru

Поступила 28.09.2018 г.