

## Основные фенотипы и биомаркеры бронхиальной астмы

И.Н. Щурок

Витебский государственный медицинский университет

### Main phenotypes and biomarkers of asthma

I.N. Shchurok

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

В статье рассмотрены основные вопросы патогенеза астмы, патогенетические особенности фенотипов и эндотипов с учетом основных биомаркеров аллергического воспаления. Гетерогенность патогенеза бронхиальной астмы определяет необходимость установления диагноза с учетом фенотипов и эндотипов заболевания для персонализированного контроля над астмой.

#### Ключевые слова

Бронхиальная астма, фенотипы, биомаркеры.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое рецидивирующее заболевание дыхательных путей, возникающее вследствие врожденной и (или) приобретенной их гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы, приводящие к обратимой бронхообструкции, которая вызывает приступы удушья со свистящими хрипами и приступообразным кашлем с затрудненным дыханием [1]. В результате реакций гиперчувствительности и гиперреактивности развивается хроническое, рецидивирующее, аллергическое и (или) неспецифическое гиперчувствительное воспаление, которое приводит к обструкции бронхов, причиной которой является бронхоспазм, отек слизистой оболочки, инфильтрация ее лейкоцитами, гиперсекреция слизи [2, 3].

В МКБ-10 бронхиальная астма подразделяется по формам заболевания:

J45.0 Аллергическая (аллергический бронхит, атопическая, экзогенная аллергическая;

J45.1 Неаллергическая;

#### Summary

The article considers the main issues of the pathogenesis of asthma, the pathogenetic features of phenotypes and endotypes, taking into account the main biomarkers of allergic inflammation. The heterogeneity of the pathogenesis of bronchial asthma has impact for diagnosis, taking into account the phenotypes and endotypes of diseases for personalized management and control of asthma.

#### Keywords

Asthma, phenotypes, biomarkers

J45.8 Смешанная (уточняется сочетание форм);

J45.9 Неуточненная астма;

J46. Астматический статус.

J 45.0. Аллергическая

- Атопическая (пыльцевая, бытовая, химическая, пищевая и др.).

- Инфекционно-аллергическая: бактериальная, грибковая, паразитарная и др.

- Экзогенная аллергическая.

J 45.1. Неаллергическая, неспецифическая астма:

- Экзогенная – неспецифическая

- Эндогенная неспецифическая (дисметаболическая)

• дисгормональная

• астма физического усилия

• астматическая триада (аспириновая)

• нервно-психическая

J 45.8. Смешанная (сочетание форм)

J 45.9. Неуточненная астма (необходимо уточнение)

- Поздно возникшая астма

- Профессиональная астма (аллергическая и/или неспецифическая)

- Стероидозависимая астма

J 46. Астматический статус

Степени тяжести: легкая интермиттирующая, легкая персистирующая, персистирующая средней тяжести, тяжелая персистирующая.

Фазы течения:

а) обострение с приступами;

б) ремиссия (межприступный период): нестабильная ремиссия, относительно стабильная ремиссия (более 2 лет), стабильная ремиссия (более 5 лет).

Виды ремиссии: спонтанная, элиминационная, возрастная, сезонная, посттерапевтическая, постиммунотерапевтическая.

Осложнения: легочные, внелегочные, ятрогенные (лекарственная аллергия; вторичная стероидзависимая астма и др.).

Согласно GINA [4] БА классифицируют по степени контроля над симптомами заболевания:

- контролируемая ( $\leq 2$  эпизодов в неделю, нет потребности в препаратах, норма функции легких, нет обострения);

- частично контролируемая ( $>2$  эпизодов в неделю, есть любой выраженности ограничение активности, есть ночные симптомы,  $>2$  эпизодов потребности препаратов,  $<80\%$  от должного или лучшего показателя ФВД,  $>1$  обострения за последний год);

- неконтролируемая БА (наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели). «Контроль» астмы как бы отражает эффективность проводимой терапии.

Диагноз аллергических заболеваний, выставленный на основании данных анамнеза, физического осмотра, результатов кожного тестирования и определения уровня IgE-антител, а также измерения биомаркеров аллергии после провокационных тестов с аллергеном («подход точной медицины») в рамках концепции эндотипов заболевания, позволяет лучше понять патогенез основного заболевания [5].

Точная (прецизионная) медицина представляет собой новый персонализированный подход, основанный на молекулярном, иммунологическом и функциональном эндотипировании заболевания с участием пациента в процессе принятия решений о терапевтических действиях и с учетом прогностических и профилактических аспектов лечения [6, 7, 8]. Биологические маркеры – это количественно определяемые биологические параметры, которые в качестве индикаторов определяют норму, патологию и

результат лекарственной коррекции заболевания [9]. Биомаркеры являются измеримыми показателями, используемыми для изучения любых аспектов здоровья или заболевания. Термин «биомаркер» введен рабочей группой Biomarkers Definition Working Group в 2001 [10]. Любой признак болезни может быть биомаркером и может предоставить информацию о механизмах основного заболевания, ходе заболевания и / или реакции на лечение [11]. Ожидается, что они сообщат нам, присутствует заболевание или отсутствует, определяют его серьезность, предоставят информацию о его прогрессировании, послужат для выбора наиболее эффективного лечения и / или послужат руководством для назначения персонализированной терапии. В настоящее время биомаркеры используются для прогнозирования ответа на лечение, и очень немногие – для прогнозирования риска и прогрессирования заболевания, а также для диагностики фенотипов и эндотипов заболеваний [12, 13]. Три ключевых слова: эндотип, фенотип и биомаркер станут одной из главных тем исследований на пути к созданию блоков точной медицины и точного здоровья [6, 10, 14]. Согласно рекомендательному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии EAACI (Position paper «Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report» N. G. Papadopoulos [15.]), фенотип болезни – главный, ведущий признак или группа признаков заболевания у пациентов, отличающих его от диагностически аналогичного заболевания у других больных. Слово «эндотип» раскрывает молекулярные механизмы, лежащие в основе наблюдаемых клинических характеристик заболевания, известных как «фенотип» [9, 16, 17]. Исследование уникальных механизмов и биомаркеров для каждого эндотипа имеет решающее значение в современной медицине [17,18]. Для уточнения определения эндотипа при аллергических заболеваниях необходимо признать, что главный патогенетический путь, такой как иммунный ответ типа 2, является очень сложным и гетерогенным [19]. Он включает несколько механизмов с динамическими взаимодействиями. Следует принимать во внимание, что не все они присутствуют у всех пациентов или у данного пациента во все моменты времени [18, 19]. Поэтому существует концепция «сложного эндотипа», состоящего из нескольких субэндотипов с различными фенотипическими проявлениями [19]. Астма, аллергический ринит, хронический риносинусит, пищевая аллергия и атопический

дерматит требуют индивидуального подхода для лучшего выбора терапии и прогнозирования риска заболевания, поскольку они представляют собой совокупность заболеваний, имеющие комплексный эндотип с различными фенотипами [5, 8].

Согласно данным GINA пересмотра 2020 [4], наиболее распространенными фенотипами бронхиальной астмы являются:

- аллергическая астма (наиболее легко распознаваемый суммарный фенотип, который обычно начинается в детстве. Фенотип аллергической БА хорошо отвечает на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами).

- неаллергическая астма (имеет фенотипы воспаления дыхательных путей: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малогранулоцитарный и плохой ответ на терапию ИГКС);

- БА с поздним дебютом;

- БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей,

- БА у больных с ожирением.

Однако следует обратить внимание, что в настоящее время не существует единых критериев для выделения фенотипов, что обусловлено отсутствием специфичных биомаркеров для большинства фенотипов. Единственным общепринятым объективным критерием на данный момент является наличие или отсутствие эозинофилии мокроты. Выявление биомаркеров аллергии после провокационного тестирования с аллергеном является главным группирующим признаком для выделения эндотипов, ассоциированными с соответствующими фенотипами астмы. Поэтому только совокупность клинических, лабораторных результатов исследования, показателей провокационного тестирования, выявление корреляционных связей позволяет сгруппировать пациентов и выявить соответствующие фенотипы и их эндотипы заболевания.

Иммунологическое воспаление при атопической бронхиальной астме и аллергическом рините обусловлено иммунным ответом с участием Т-хелперов 2 типа, которое является основным патогенетическим обоснованием концепции «единая дыхательная система» [20, 21, 5]. Иммунные фенотипы аллергии ассоциированы с разными эндотипами.

Иммунный ответ типа 2 включает клетки Th2, клетки В типа 2, врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC), небольшую фракцию секретирующих IL-4 NK-клеток, секретирующие IL-4 NK-T-клетки, базофилы, эозинофилы,

нейтрофилы, а также медиаторы и их основные цитокины [22]. Комплекс цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13) в основном секретируется клетками иммунной системы, а IL-25, IL-31, IL-33 и TSLP тканевыми клетками, особенно эпителиальными.

Респираторный эпителий обеспечивает физический, функциональный и иммунологический барьер для защиты хозяина от потенциального вредного воздействия вдыхаемых частиц окружающей среды и для обеспечения поддержания здорового состояния хозяина. При провокации может происходить активация иммунных / воспалительных реакций против экзогенных аллергенов, микробных веществ и загрязнителей, что делает людей склонными к развитию хронического воспаления, что наблюдается при аллергическом рините, хроническом риносинусите и астме. Эпителий дыхательных путей при астме и заболеваниях верхних дыхательных путей является дисфункциональным из-за нарушения формирования плотного соединения. Размещая эпителиальный барьер на переднем крае патофизиологии воспаления дыхательных путей, в настоящее время разрабатываются различные подходы к диагностике и выявлению дефектов эпителиального барьера. Используя одноклеточную транскриптомику, раскрываются новые типы эпителиальных клеток, которые могут играть роль в хронических заболеваниях дыхательных путей [23]. Современное понимание дефектов эпителиального барьера при хроническом воспалении верхних и нижних дыхательных путей, вызванного типом 2, предполагает вклад этих новых идентифицированных эпителиальных клеток в заболевание и текущие клинические проблемы, связанные с диагностикой и лечением аллергического ринита, хронического риносинусита и астмы. По литературным данным [24] было показано прямое действие аллергена на гладкомышечные клетки, осуществляемое через фиксированные IgE антитела на Fc-рецепторах I типа (FcRI). Продукция и секреция провоспалительных цитокинов активирует сократительный механизм гладкомышечных клеток [24].

Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ вносят вклад в эндотипы иммунного ответа второго типа. Воспалительные клетки Th1 / Th17 и неаллергические механизмы, такие как факторы окружающей среды, психоэмоциональный стресс, активация метаболических путей или дисфункция эпителиального барьера, дополнительно модулируют профиль воспаления, вызванного иммунным ответом Th2 [16, 25, 26, 27, 28]. Кроме того, данный тип иммунного

воспаления, характеризуется высокой степенью клеточно-опосредованных реакций, которые позволяют клеткам адаптироваться к определенной воспалительной среде. Соответственно при аллергическом воспалении основными клетками, принимающими участия в процессе, являются лейкоциты – базофилы (тучные клетки), гранулоциты – нейтрофилы и эозинофилы [29, 30, 31], на поверхности которых имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных изотипов (IgG, IgE, IgA). Базофилы и эозинофилы имеют FcεRI-рецепторы, связывающие IgE, а нейтрофилы несут Fcγ, фиксирующие IgG, и FcεRII (CD23) и лектин-галектин 3, способный связывать IgE. Нейтрофилы – это самый распространенный тип лейкоцитов, обнаруживаемый в периферической крови человека, составляющий около 60% лейкоцитов в крови человека. Они являются основным клеточным фактором воспаления, опосредуя ранние фазы воспалительных реакций. У больных аллергией на нейтрофилах кроме низкоаффинного рецептора FcεRII появляются высокоаффинные – FcεRI [30, 31, 32]. После связывания этих IgE-антител с аллергеном лейкоциты секретируют медиаторы и ферменты: эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу, нейтрофилы – миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу и др.

Триптаза – биомаркер аллергии – фермент, который высвобождается из тучных клеток вместе с гистамином и другими медиаторами аллергических реакций [33]. Тучные клетки (лаброциты, мастоциты) присутствуют по всему организму, особое их скопление отмечается в коже, слизистой оболочке кишечника и дыхательных путей. При дегрануляции тучных клеток уровень фермента триптазы резко увеличивается в течение 15 минут, достигая своего максимума к 2 часам, далее постепенно снижается в течение нескольких дней [3, 34]. Учитывая, что гистамин быстро разрушается гистаминазой и N-метилтрансферазой, то более стабильным продуктом дегрануляции тучных клеток являются триптаза и простагландин PGD<sub>2</sub>, которые и рекомендуются определять в качестве маркеров активации тучных клеток [35].

Тучноклеточные медиаторы, такие как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, нейтрофильный хемотаксический фактор, ФАТ, другие клетки воспаления приводят к развитию персистирующей воспалительной реакции на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, что характерно для хронического течения этой болезни и воспроизводимости при повторном поступлении аллергена [34].

*Нейтрофильное воспаление* при аллергическом рините и астме определяет особые фенотипы этих заболеваний. Существует 2 вида: неспецифическое и аллергенспецифическое.

Неспецифическое хорошо известно и ассоциируется с нейтрофильным фенотипом астмы. Jatakanon и соавторы [36] сообщали, что нейтрофилы имеют важное значение в хронической тяжелой астме, и воспаление дыхательных путей нейтрофилами сегодня считается актуальным для патогенеза более тяжелых форм заболевания [37, 38]. Однако имеются исследования, в которых нейтрофилия наблюдалась в индуцированной мокроте у детей с неатопической астмой [39], но роль нейтрофилов в аллергическом рините и легкой астме является неопределенной и обсуждается. Предполагается, что нейтрофилы принимают участие как в инициации, так и в разрешении даже приступов легкой астмы [37].

Известно, что нейтрофильная астма является основным фенотипом тяжелой астмы, при которой нейтрофилы вносят значительный вклад в обострение симптомов и ремоделирование дыхательных путей [36, 39, 40]. Показано, что нейтрофильная инфильтрация в легких у пациентов с астмой связана с тяжестью астмы, и в аутопсии легочной ткани пациентов с летальной астмой наблюдается высокая нагрузка нейтрофилов по сравнению с эозинофилами [41]. Нейтрофильная астма была классифицирована как специфический фенотип астмы, связанный с тяжелым заболеванием и рефрактерностью к стероидам. Однако роль нейтрофилов в механизмах, ответственных за развитие тяжелой астмы, не определена. Цитотоксические эффекты при дегрануляции нейтрофилов могут способствовать патогенезу астмы [42]. Нейтрофильная эластаза (НЭ) и миелопероксидаза (МРО) являются двумя основными ферментами, которые вовлечены в аллергический процесс. Считается, что МРО имеет непосредственное значение при аллергии [42, 43, 44]. Первичные гранулы имеют миелопероксидазу, протеазы и дефензин-пептиды, которые выделяются при активации [41, 43, 44]. Специфические гранулы имеют скрытые проформы преимущественно металлопротеазы, активируемые азурофильными протеазами после дегрануляции [45]. Миелопероксидаза из первичных гранул используется в качестве маркера активности нейтрофилов [46, 47, 48]. Поэтому данные ферменты при аллергии присутствуют в биологических жидкостях (носовой секрет, слюна и др.) и служат биомаркерами. В слюне пероксидазная активность может быть обусловлена

2 типами пероксидаз: миелопероксидазой нейтрофилов и лактопероксидазой слюнных желез. Увеличение суммарного уровня пероксидазной активности в слюне при аллергии обусловлено миелопероксидазой, а не лактопероксидазой [43]. В назальной жидкости пероксидазная активность обусловлена только миелопероксидазой, учитывая отсутствие слюнных желез.

Возрастающее количество научных разработок в последнее десятилетие посвящены изучению другого биомаркера – фермента нейтрофильной эластазы [41, 42, 45, 46, 49]. Нейтрофильная эластаза (НЭ) накапливается в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. Синтез эластазы происходит в период роста гранулоцитов, а в кровотоке эти клетки поступают с уже готовыми ферментами. Нейтрофильная эластаза определяется наиболее в нейтрофилах, но также незначительные концентрации есть в моноцитах и Т-лимфоцитах, в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов. Известно также, что эластаза нейтрофилов, которая дегранулирует из клеток после их активации, принимает участие в естественной деградации матриксных белков – эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов [50]. Роль нейтрофильной эластазы – регулятор воспаления, так как в разных ситуациях она может быть и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Провоспалительный эффект НЭ заключается в её способности усиливать воспалительные реакции, таким образом усиливая продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов [42]. Лейкоцитарную (макрофагальную и нейтрофильную) эластазу считают маркером хронических и острых воспалительных заболеваний, который отражает степень дегрануляции и активации нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов [51]. Аллергенспецифическое участие нейтрофилов в аллергии менее изучено. Однако известно [31], что у аллергиков они экспрессируют FcεRI-высокоаффинный рецептор, а не только FcεRII-низкоаффинный, как у здоровых лиц и связывают IgE-антитела, при взаимодействии которых с аллергенами происходит дегрануляция.

Аллергические заболевания, такие как аллергическая астма и аллергический ринит характеризуются повышенным количеством *эозинофильных гранулоцитов* в циркулирующей крови, и дегрануляция в ткани-мишени считается основным патогенным событием [52, 53]. Эозинофилы представляет собой многофункциональные лейкоциты, которые играют центральную роль

в Th2-опосредованных аллергических заболеваниях [54], паразитарных заболеваниях и восстановление тканей [53]. Недавние исследования также указывают на участие эозинофилов в модулировании как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций [52]. Эозинофилы быстро секретирует четыре предварительно сформированных, высоко цитотоксических, катионных гранулированных белка в месте воспаления: эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильную пероксидазу (ЕРО), эозинофильный нейротоксин (EDN) / бывший эозинофильный белок X (EPX) и главный основной белок (МВР), кроме хемокинов, цитокинов и факторов роста [52, 53]. В дополнение к регулируемому экзоцитозу и цитолизу, эозинофилы высвобождают свои гранулярные белки посредством процесса частичной дегрануляции транспортными везикулами, позволяющими селективно высвобождать эозинофильные гранулярные белки [55, 56].

Эозинофильный катионный белок – основной медиатор эозинофилов при взаимодействии аллергена и IgE-антител. Данный белок рассматривается как биомаркер обострения аллергии и может быть использован для оценки активности обострения заболеваний, а также для контроля лечения [49].

Пациенты с аллергической астмой демонстрируют сопоставимое местное и системное воспаление эозинофилов, и все же они представлены с различными клиническими картинами. Меньше даже известно о вкладе в процесс воспаления нейтрофилов при аллергических заболеваниях. Видимо, разнородные клинические проявления обусловлены отличием специфической дегрануляции лейкоцитов тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов.

Связь между верхним и нижним отделами дыхательных путей хорошо известна [50]. Во многих исследованиях сообщалось как о эозинофилии в крови, так и о местной эозинофилии в назальных лаважах, а также в индуцированной мокроте, как во время сезона поллиноза, так и после местной стимуляции аллергеном в носу и бронхах соответственно [57, 58, 59, 60]. Остается вопрос, почему пациенты с аллергической астмой и аллергическим ринитом демонстрируют более или менее одинаковую степень системного воспаления эозинофилов после назальной и бронхиальной индукции аллергенами, и все же они имеют различные клинические картины. Считаем, что различные клинические проявления у пациентов с астмой и ринитом обусловлены различными фенотипами аллергического процесса, что об-

условлено селективной базофильной, эозинофильной и нейтрофильной дегрануляцией [60].

Поэтому целесообразно изучение сходства в патогенезе аллергического ринита и аллергической астмы с точки зрения характера дегрануляции тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов, стимулированных аллергеном [61]. Важно определить, существует ли дифференциальное и селективное высвобождение специфических гранул из тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов при этих заболеваниях с целью выявления объективных критериев их клинико-иммунологических фенотипов [51].

*Ротовая жидкость и назальный секрет* все шире используются в качестве неинвазивных легко доступных биообразцов для диагностики вместо крови. Слюна человека представляет собой сложную жидкость, богатую иммунологическими компонентами, которая отражает системные концентрации в реальном времени [9, 62, 63]. Достижения в области биотехнологии позволяют точно измерить мельчайшие концентрации иммунологических компонентов в образцах слюны [64].

Основными ингредиентами слюнных желез включают 99% воды и 1% электролитов, белков, слизи, гормонов, ферментов и антибактериальных компонентов, таких как секреторный компонент иммуноглобулина А и лизоцим, что вместе с секретом слизистой оболочки рта составляет ротовую жидкость (РЖ) [64, 65]. Слюна может служить эффективным индикатором как локальной, так и системной биологической активности [66, 67]. Однако уровень большинства составляющих сыворотки, присутствующих в слюне, примерно в 300–3000 раз меньше, чем в плазме крови [64].

Использование слюны в качестве инструмента измерения стало популярной альтернативой крови (золотой стандарт) [11]. В настоящее время слюна используется в основном для диагностики заболеваний пародонта и других заболеваний полости рта [68]. Анализ исследований показывает, что ротовая жидкость может предоставить важную клиническую и диагностическую информацию для таких заболеваний, как аллергический ринит и астма [69].

Следует учесть, что реакция немедленной гиперчувствительности при аллергической астме является следствием ответа слизистой оболочки на аллерген, который сопровождается выделением медиаторов аллергии и цитокинов [70, 71]. Изменения их уровней могут быть использованы в качестве биомаркеров для ее диагностики, хотя

и уровень IgE-антител, и результаты кожного тестирования с аллергенами также являются биомаркерами аллергического воспаления.

Аллергическая бронхиальная астма является широко распространенными заболеваниями во всем мире. По данным ВОЗ, около 300 млн. человек в мире болеют данным заболеванием. Проведенные нами исследования биомаркеров аллергии в ротовой жидкости при аллергической астме после провокационных тестов с низкими дозами аллергена, не вызывающими клинических симптомов, позволили выделить новые фенотипы этих аллергических заболеваний [72, 73].

Для определения истинных фенотипов аллергических заболеваний мы использовали аллергологическое обследование (анамнез, клинические лабораторные данные, кожное тестирование), на основании которых устанавливали аллергический фенотип болезни. Для определения ассоциированных с ним эндотипов определяли IgE-антитела и выявляли лейкоцитарные биомаркеры ротовой жидкости при астме после провокационных орально-фарингеальных тестов с низкими доклиническими дозами аллергенов [74]. Обнаружен прирост уровней триптазы, эозинофильного катионного белка, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы и ионов калия в назальной и ротовой жидкостях, что позволяет выявлять гиперчувствительность лейкоцитов к аллергену как диагностический критерий аллергической бронхиальной астмы. Достоверный прирост уровня триптазы после провокационного орально-фарингеального теста указывает на триптаза-зависимый эндотип аллергии и IgE-опосредованный базофильно-тучноклеточный фенотип астмы. Увеличение уровня эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости через 30 мин после проведения провокационной пробы с аллергеном является диагностическим критерием участия эозинофилов в развитии аллергических реакций и наличия эозинофильного фенотипа астмы и ECP-зависимого ее эндотипа.

Подтверждением нейтрофильной гиперчувствительности (фенотипа) при развитии аллергической реакции у пациентов с астмой является достоверный прирост миелопероксидазы в ротовой жидкости через 30 мин и через 24 часа после ПОФТ с аллергеном. Определение прироста уровня нейтрофильной эластазы после проведения ПОФТ с аллергеном у пациентов с астмой имеет диагностическое значение только через 24 часа. Выявлена положительная высокая корреляция прироста уровней миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы

через 24 часа  $R=0,7$  ( $p=0,0006$ ), что указывает на наличие зависимых от них двух нейтрофильных эндотипов. Снижение количества жизнеспособных нейтрофилов через 24 часа в ротовой жидкости после орально-фарингеального теста сопровождается достоверным увеличением прироста миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы и подтверждает нейтрофильный фенотип астмы.

Увеличение уровня ионов калия в ротовой жидкости у пациентов с атопической бронхи-

альной астмой после провокационного орально-фарингеального теста с аллергеном через 30 мин указывает на гиперчувствительность слизистой оболочки рта к аллергену, опосредуемую разными фенотипами лейкоцитов через калий-зависимый эндотип [74].

Только персонализированный подход к пациентам с бронхиальной астмой с учетом их фенотипических характеристик позволит достичь должного уровня контроля над астмой.

## Литература

- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Клиническая иммунология и аллергология: учебник. Минск: Высшая школа, 2019, 495 с.
- Титов Л.П. Иммунология: терминологический словарь. Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2008, 509 с.
- Segboer C.L. et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 2013; №68: 1427–1434.
- Global Initiative for Asthma (GINA) [Electronic resource] : global strategy for asthma management and prevention / E. P. Soren [et al.], 2005. Mode of access: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>. Date of access: 20.05.2019.
- Muraro A. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis. PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; №137: 1347–1358.
- Akdis C.A., Ballas Z. Precision medicine & precision health: building blocks to foster a revolutionary healthcare model. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; №137: 1359–1361.
- Galli S. Toward precision medicine and health: promises opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; №137: 1289–1300.
- Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; №372: 2229–2234.
- Bonne N.J., Wong D.T. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. *Genome Med.* 2012; №4: 82.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; № 69(3): 89–95.
- Williamson S. et al. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. *Nursing Research and Practice* 2012; Vol. 2012: 4.
- Berry A., Busse W.W. Biomarkers in asthma; has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; №137: 1317–1324.
- Goodsaid F.M., Frueh F.W., Mattes W. Strategic paths for biomarker qualification. *Toxicology* 2008; №245: 219–223.
- Muraro A. et al. Precision medicine in allergic disease food allergy, drug allergy, and anaphylaxis. PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; №72: 1006–1021.
- Papadopoulos N.G. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015; №70: 474–494.
- Lötvall J. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; №127: 355–360.
- Agache I. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; №67: 835–846.
- Agache I. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; №13: 249–256.
- Agache I. et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; №15: 29.
- Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; №63, (Suppl 86): 8–16.
- Greiner A.N. et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; №378: 2112–2122.
- Bhimrao S.K., Wilson S.J., Howarth P.H. Airway inflammation in atopic patients: a comparison of the upper and lower airways. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; №145: 396–400.
- Peter W.H., Brecht S.E. Epithelial barriers in allergy and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; Vol. 145, №6: 1499–1509. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.010.
- Гущин И.С. Аллергия - поздний продукт эволюции иммунной системы. *Иммунология* 2019; Т. 40, №2: 43–57.
- Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity* 2015; Vol. 43, №1: 29–40.
- Irvin C. 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.
- Marijse G.S. et al. Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; №189: 1284–1285.
- Steinke J.W. et al. Prominent role of IFN- $\gamma$  in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; №132: 856–865.
- Бондарева Г.П. и др. Аллергология и иммунология : нац. рук. : крат. изд. / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 634 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. Москва: Медицинская литература, 2009, 448 с.
- Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2002; №1: 63–68.
- Новиков П.Д. Иммуноаллергодиагностика. Витебск: ВГМУ, 2006, 293 с.
- Payne V., Kam P.C. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia.* 2004; № 59(7): 695–703.
- Elieh A.K.D., Bjermer L. Mast Cell-Mediated Orchestration of the Immune Responses in Human Allergic Asthma: Current Insights. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; № 56(2): 234–247.
- Sala-Cunill A. et al. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018; №18(5): 370–376.

36. Jatakanon A. et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; №60: 1532–1539.
37. Fahly J.V. et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; №6: 256–259.
38. Holgate S.T. et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; №117: 496–506.
39. Drews A.C. et al. Neutrophilic inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. *Allergy* 2009; №64: 1597–1601.
40. Samitas K. et al. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018; №73(5): 993–1002.
41. The role of neutrophils in host defense and disease. *Fundamentals of allergy and immunology* Heather K. Lehman, MD, FAACAA, and Brahm H. Segal, MD.
42. Kämpfe M. et al. Patients with allergic rhinitis and allergic asthma share the same pattern of eosinophil and neutrophil degranulation after allergen challenge. *Clinical and Molecular Allergy* 2011; №9: 3.
43. Карпук И.Ю., Новиков Д.К. Увеличение уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости после орально-буккальной провокации с компонентами стоматологических материалов у пациентов с их непереносимостью. *Российский иммунологический журнал* 2017; №4: 647–654.
44. Новиков Д.К. и др. Трансбуккальный метод диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2015; №4: 35–43.
45. Gullberg U. et al. Processing and targeting of granule proteins in human neutrophils. *J Immunol Methods.* 1999; №232: 201–210.
46. Carlson M. et al. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; №87: 27–33.
47. Kato M. et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec.* 1998; №252: 418–425.
48. Fahly J.V. et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; №6: 256–259.
49. Klimek R. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. *Clinical & Experimental Allergy* 1999; №29(3): 367–374.
50. Bousquet J. et al. Allergic rhinitis: A disease remodelling the upper airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; №113: 43–49.
51. Metso T. et al. Cell specific markers for eosinophils and neutrophils in sputum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with respiratory conditions and healthy subjects. *Thorax.* 2002; №57: 449–510.
52. Hogan S.P. et al. Eosinophils: Biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; №38: 709–750.
53. Kariyawasam H.H., Robinson D.S. The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; №27: 117–127.
54. Venge P. Review article: Monitoring allergic inflammation. *Allergy* 2004; №59: 26–32.
55. Melo R.C. et al. Mechanisms of eosinophil secretion: large vesicotubular carriers mediate transport and release of granule-derived cytokines and other proteins. *J Leukoc Biol.* 2008; №83: 229–236.
56. Karawajczyk M. et al. Piecemeal degranulation of peripheral blood eosinophils: A study of allergic subjects during and out of the pollen season. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; №34: 521–529.
57. Braunstahl G.J. The unified system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; №115: 142–148.
58. König K. et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015; №11: 26.
59. Kämpfe M. et al. Experimental and seasonal exposure to birch pollen in allergic rhinitis and allergic asthma with regard to the inflammatory response. *Clin Resp J.* 2010; №4: 37–44.
60. Kämpfe M. et al. Systemic and local eosinophil inflammation during birch pollen season in allergic patients with predominant rhinitis or asthma. *Clin Mol Allergy* 2007; №29: 1–8.
61. Malm-Erfjelt M. et al. Circulating eosinophils in asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis lack morphological signs of degranulation. *Clin Exp Allergy* 2005; №35: 1334–1340.
62. Garssen J., Sandalova E. Potential Use of Salivary Markers for Longitudinal Monitoring of Inflammatory Immune Responses to Vaccination. *Mediators of Inflammation.* 2016; Vol. 2016, №2: 12.
63. Yoshizawa J.M. et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev.* 2013; №26: 781–791.
64. Chiappin S. et al. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica Chimica Acta.* 2007; Vol. 383, №1–2: 30–40.
65. Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva – a review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2002; Vol. 13, №2: 197–212.
66. Lee, Y.-H., Wong D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *American Journal of Dentistry.* 2009; Vol. 22, №4: 241–248.
67. Osman A., Costea D.E., Johannessen A.C. The use of salivary cytokines as a screening tool for oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2012; Vol. 16, №2: 256–261.
68. Burbelo P.D. et al. New technologies for studying the complexity of oral diseases. *Oral Diseases* 2012; Vol. 18, №2: 121–126.
69. Little F.F. et al. Salivary inflammatory mediator profiling and correlation to clinical disease markers in asthma. *PLoS ONE.* 2014; Vol. 9, №1: 36–39.
70. Zuberbier T. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014; №69: 1275–1279.
71. Hens G. et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008; №63: 261–267.
72. Щурок И.Н., Новиков Д.К. Диагностика фенотипов аллергического ринита. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2018; №3: 69–77. DOI: 10.14427/jipai.2018.3.69.
73. Щурок И.Н. Повышение активности ферментов назального лаважа и ротовой жидкости при аллергическом рините под влиянием низких доз аллергена. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2019; №1: 89–94. DOI: 10.14427/jipai.2019.1.89.
74. Щурок И.Н. Биомаркеры ротовой жидкости после провокационной орально-фарингеальной пробы с аллергеном для диагностики атопической бронхиальной астмы. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2018; №4: 82–86. DOI: 10.14427/jipai.2018.4.82.

#### Сведения об авторе:

Щурок Ирина Николаевна – доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Республика Беларусь, 210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27. shchurok.irina@mail.ru

Поступила 19.03.2020 г.