



# Нейтрофильная астма: текущие перспективы

В.В. Гайнитдинова<sup>✉1</sup>, З.М. Мерзоева<sup>1</sup>, А.А. Александрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

## Аннотация

Астма, вызванная эозинофильным воспалением дыхательных путей, обусловлена воздействием аллергена, хорошо лечится глюкокортикоидными или моноклональными антителами к интерлейкину-4 и 5, но у некоторых пациентов не возникает ответа на данную терапию. Приведенный тип астмы классифицируется как неэозинофильная астма. В зависимости от доли инфильтрирующих клеток неэозинофильную астму можно подразделить на нейтрофильную астму (НА), смешанную гранулоцитарную астму и малогранулоцитарную астму. Нужно отметить, что критерии НА определены недостаточно четко. Например, по данным одного исследования, воспаление считается нейтрофильным при наличии в мокроте менее 2,5% эозинофилов и более 65% нейтрофилов, в то время как согласно результатам другого исследования – при 61% нейтрофилов и более. Роль нейтрофилов при астме изучена, однако возникают споры о наличии НА. В нескольких исследованиях приведены доказательства того, что нейтрофильное воспаление связано с тяжелой астмой и риском обострения астмы. В статье рассматриваются патогенез, определение, биомаркеры НА и потенциальная терапия НА.

**Ключевые слова:** астма, нейтрофилы, эозинофилы, воспаление, биомаркеры, лечение, биологические препараты

**Для цитирования:** Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М., Александрова А.А. Нейтрофильная астма: текущие перспективы. Consilium Medicum. 2024;26(3):187–192. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202658

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Neutrophilic asthma: current prospects. A review

Viliya V. Gaynitdinova<sup>✉1</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Alena A. Aleksandrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia

## Abstract

Asthma, caused by eosinophilic inflammation of the airways, is caused by exposure to allergen, is well treated with glucocorticosteroids or monoclonal antibodies to interleukin-4 and 5, but some patients do not develop an answer to this therapy. The given type of asthma is classified as non-eosinophilic asthma. Depending on the proportion of infiltrating cells, non-eosinophilic asthma can be divided into neutrophil asthma (NA), mixed granulocytic asthma, and small ranulocytic asthma. It should be noted that the NA criteria are not clearly defined. For example, in one study, inflammation is thought to be neutrophilic with less than 2.5% of eosinophils and more than 65% of neutrophils in the sputum, while in another study 61% of neutrophils and more are thought to be. The role of neutrophils in asthma has been studied, but there is debate about the presence of NA. Several studies have shown that neutrophilic inflammation is associated with severe asthma and the risk of increased asthma. The article considers pathogenesis, definition, biomarkers NA and potential therapy NA.

**Keywords:** asthma, neutrophils, eosinophils, inflammation, biomarkers, treatment, biological preparations

**For citation:** Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Aleksandrova AA. Neutrophilic asthma: current prospects. A review. Consilium Medicum. 2024;26(3):187–192. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202658

## Введение

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением (ХВ) дыхательных путей (ДП) [1]. В патогенезе астмы задействован целый ряд различных типов клеток, включая эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, нейтрофилы, гладкомышечные клетки (ГМК), эпителиальные клетки (ЭК) ДП, а также разнообразные клеточные компоненты [2].

Астма, вызванная эозинофильным воспалением (ЭВ) ДП, обусловлена воздействием аллергена, хорошо лечится глюко-

кортикостероидами или моноклональными антителами к интерлейкину (ИЛ)-4 и ИЛ-5, но у некоторых пациентов не возникает ответа на данную терапию. Приведенный тип астмы классифицируется как неэозинофильная астма (НЭА). В зависимости от доли инфильтрирующих клеток НЭА можно разделить на нейтрофильную астму (НА), смешанную гранулоцитарную астму (СГА) и малогранулоцитарную астму (МГА) [3].

В статье речь пойдет именно о НА как об отдельном фенотипе. Нужно отметить, что критерии НА определены

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Гайнитдинова Вилия Вилевна** – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivv\_08@mail.ru

**Мерзоева Замира Магомедовна** – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы №4, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

**Александрова Алена Алексеевна** – врач-пульмонолог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: alenichik2804@mail.ru

<sup>✉</sup>**Viliya V. Gaynitdinova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivv\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9928-926X

**Zamira M. Merzhoeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zamira.merzoeva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3174-5000

**Alena A. Aleksandrova** – pulmonologist, Central Clinical Hospital with a Polyclinic. E-mail: alenichik2804@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2334-0801

недостаточно четко. Например, по данным одного исследования, нейтрофильное воспаление (НВ) определяется при наличии в мокроте менее 2,5% эозинофилов и более 65% нейтрофилов [4], в то время как согласно другому исследованию – при 61% нейтрофилов и более [5].

Нейтрофилы являются одними из самых распространенных клеток в периферической крови (ПК). Выявлено несколько механизмов, способствующих увеличению продолжительности жизни нейтрофилов, что, в свою очередь, поддерживает ХВ в ДП. Роль нейтрофилов при астме изучена, однако возникают споры о наличии НА [6]. Поскольку глюкокортикоиды повышают выживаемость нейтрофилов, которые конститутивно экспрессируют глюкокортикоидный рецептор (ГР)  $\beta$  [7], считается, что повышение уровня нейтрофилов в ДП при астме является следствием лечения кортикостероидами. Однако нейтрофилы в ДП также обнаруживаются у пациентов с астмой, не принимающих стероиды. В нескольких исследованиях найдены доказательства того, что НВ связано с тяжелой астмой и риском обострения астмы [8].

К. Mincham и соавт. (2021 г.) в обзоре патологии хронических заболеваний легких, включая астму, описали гетерогенность нейтрофилов, их взаимодействие с некоторыми иммунными и структурными клетками, противовоспалительную, рассасывающую и восстанавливающую функции посредством прямой межклеточной коммуникации и с помощью медиаторов. При хронических заболеваниях легких переизбыток нейтрофилов может усугубить воспаление и ремоделирование [9]. Следовательно, НВ участвует в гетерогенности астмы, а лечение, нацеленное на него, может быть важным при тяжелой астме. В статье рассматриваются патогенез, определение, биомаркеры НА и потенциальная терапия НА.

## Определение НА

Фенотип астмы обычно классифицируют по клеточному профилю индуцированной мокроты. У здорового человека данный профиль содержит  $0,4 \pm 0,9\%$  эозинофилов и  $37,5 \pm 20,5\%$  нейтрофилов. Эозинофильная астма (ЭА) определяется как увеличение количества эозинофилов  $>2\%$  или  $3\%$ , а НА – как увеличение количества нейтрофилов  $>60\%$  или  $76\%$  в индуцированной мокроте. МГА определяется как количество нейтрофилов  $<76\%$  и эозинофилов  $<3\%$ , а СГА – как количество нейтрофилов  $>76\%$  и эозинофилов  $>3\%$  [10]. Однако до сих пор нет четкого определения НА. Альтернативные методы, такие как подсчет клеток в промывной жидкости из носа, также использовали для оценки НА или НЭА [11].

## Ассоциация эозинофилов и нейтрофилов

Сосуществование нейтрофилов и эозинофилов наблюдается при тяжелой астме. Недавние исследования показали, что у пациентов с астмой со смесью НВ и ЭВ выявлено ускоренное снижение дыхательной функции. В исследованиях механизма данного сосуществования обнаружено, что активация нейтрофилов может индуцировать миграцию эозинофилов через базальную мембрану с помощью ИЛ-8, а лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>)-активированные нейтрофилы, которые индуцируют миграцию эозинофилов и экспрессию Toll-подобного рецептора (TLR)4 на нейтрофилах, могут быть вовлечены в данный механизм [12]. S. Lavinskiene и соавт. (2014 г.) показано, что количество нейтрофилов в мокроте после введения бронхиального аллергена связано с хемотаксисом нейтрофилов ПК у пациентов с астмой [13].

## Патогенез астмы

### Тимус-стромальный лимфопоэтин

Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) секретируется из множества клеток, включая базофилы, тучные клетки и ЭК ДП. В ДП человека ЭК выделяют TSLP пу-

тем распознавания аллергенов, вирусов, загрязняющих веществ и сигаретного дыма, бактерий и других внешних раздражителей с помощью рецепторов распознавания паттернов. TSLP вызывает аллергическое воспаление/ЭВ и неаллергическое воспаление/ЭВ, а также участвует в НВ при астме [14]. Лиганды TSLP и TLR3 способствуют превращению наивных Т-клеток в клетки Th17 и впоследствии индуцируют рекрутирование нейтрофилов через ИЛ-8 и гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) из ЭК ДП. Полиморфизм TSLP также может быть связан с аллергическим заболеванием и эозинофилией у пациентов с астмой [15].

### Интерлейкин-17

ИЛ-17 является ключевым цитокином при НА. ИЛ-17 и ИЛ-17А продуцируются клетками Th17, врожденными лимфоидными клетками группы 3 и могут стимулировать ЭК и фибробласты, индуцировать активацию и миграцию нейтрофилов с помощью ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). ИЛ-17 индуцирует ГР $\beta$  на ЭК у пациентов с астмой, что может быть связано с резистентностью к глюкокортикоидам при НА. ИЛ-17 индуцирует экспрессию эотаксина в ГМК ДП человека, что может быть связано со смешанным НВ и ЭВ при астме. Уровень ИЛ-17 повышен в биоптате слизистой бронхов при тяжелой астме и в мокроте у пациентов с астмой средней и тяжелой степени [16]. D. Bullens и соавт. (2006 г.) установили, что уровень матричной РНК (мРНК) ИЛ-17 коррелирует с уровнем мРНК ИЛ-8 и с количеством CD3  $\gamma$ -клеток и нейтрофилов, что предполагает связь между ИЛ-17 и НВ. ИЛ-17 также усиливает ИЛ-1 $\beta$ -опосредованное высвобождение ИЛ-8 из ГМК ДП, а комплекс Th17/ИЛ-17 играет основную роль в формировании микробиома у пациентов с астмой [17].

### Бактериальная колонизация и микробиом в ДП при НА

Считается, что кишечные и респираторные микробиомы связаны с патогенезом астмы. Согласно проведенным исследованиям, микробиота ДП при НА отличается от пациентов с другими фенотипами, в том числе с ЭВ [5]. Бактериальная инфекция, обнаруженная в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), выявлена у 1/2 пациентов с НА, а во время обострения астмы у 87,8% больных бактерии присутствуют в мокроте, при этом содержание нейтрофилов превышает 65%. Недавние исследования показали, что при астме профили бактериального микробиома в ДП были связаны с НВ, а также в данный процесс был вовлечен комплекс Th17/ИЛ-17 [18]. Кишечный микробиом также связан с развитием астмы, но его связь с НВ при астме не ясна. Выявлено, что увеличение содержания представителей протеобактерий, таких как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* в ДП, может способствовать НВ и плохому контролю астмы [19]. Отдельно нужно выделить *H. influenzae* в ДП и ее роль в развитии НВ. Установлено, что 80% пациентов с плохо контролируемой астмой имели положительный результат теста на *H. influenzae*, который проводили методом полимеразной цепной реакции. Важно отметить, что даже деградировавшие бактерии могут вызывать значительный воспалительный и иммунный ответ [20].

### Ожирение

Ожирение увеличивает риск развития астмы, ухудшает контроль и ее тяжесть, увеличивает риск госпитализации и снижает чувствительность к ингаляционным кортикостероидам (ИКС), в том числе и в сочетании с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия (ДДБА). В исследованиях показано, что астма, связанная с ожирением, не связана с Т2-воспалением, часто имеет позднее начало, преобладает у женщин и характеризуется тяжелым течением. Ожирение связано с воспалительными адипокинами, включая лептин, рези-

стин, липокаин-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и интерферон- $\gamma$ . Данные медиаторы вызывают воспаление ДП [21]. Показано, что ИЛ-17А сам по себе или в комбинации с ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку ИЛ-8 из ЭК, а сигаретный дым также может усиливать индуцируемую ИЛ-17А продукцию ИЛ-8 и ИЛ-6. При астме ИЛ-6 и ИЛ-8 приводят к активации и рекрутированию нейтрофилов в ДП. У пациентов с астмой, страдающих ожирением, ИЛ-17 связан с резистентностью к стероидам из-за нарушения регуляции ГРа и ГР $\beta$  [22]. Резистентность к инсулину и дефицит витамина D, связанные с ожирением, могут усугублять ремоделирование ДП и гиперреактивность за счет усиления экспрессии лептина, трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а также способствовать развитию НВ [23].

#### **Внеклеточные нейтрофильные ловушки**

Внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs) впервые описаны V. Brinkmann и соавт. в 2004 г. Нейтрофилы, стимулируемые бактериями или медиаторами воспаления, такими как ИЛ-8, фактор, активирующий тромбоциты, и липополисахариды (LPS), высвобождают сети, которые включают эластазу нейтрофилов, катепсин G, миелопероксидазу, дефензины, лактоферрин, гистоны, пентраксин 3, активные формы кислорода и ДНК, чтобы захватывать и поглощать бактерии. NETs – это активная форма гибели нейтрофилов, связанная с образованием NETs. Несколько исследований связали NETs с патогенезом аутоиммунных заболеваний, рака и атеросклероза. Нарушение регуляции NETs также может привести к развитию астмы, хотя механизмы, связанные с NETs, до конца не понятны. На мышинной модели воздействие аллергена с эндотоксином индуцировало NETs [24]. При тяжелой НА N. Krishnamoorthy и соавт. (2018 г.) определили, что содержание нейтрофилов положительно коррелирует с уровнями ИЛ-17 в жидкости БАЛ. Согласно данным другого исследования, уровень внеклеточной ДНК (eDNA) коррелирует с воспалением нейтрофилов, компонентами NET, активностью каспазы-1 и ИЛ-1 $\beta$ . In vitro дезоксирибонуклеаза предупреждала повреждение эпителия, вызываемое NETs [25]. Проведенные исследования показывают, что NETs и eDNA связаны с тяжелой НА.

#### **Клещи домашней пыли и НА**

Клещи домашней пыли являются наиболее важным аллергеном для развития и обострения аллергической астмы, к которому сенсibilизированы 90% случаев детской астмы. В одном из исследований показано, что количество нейтрофилов в мокроте пациентов с НА коррелирует с уровнем специфического иммуноглобулина G к клещу домашней пыли в сыворотке крови. В том же исследовании отмечено, что енолаза, полученная из клеща домашней пыли, индуцирует разрушение эпителиального барьера и НВ на мышинной модели. Антагонисты рецептора 1 и 2 лейкотриена B<sub>4</sub> (BLT1/2) могут уменьшить инфильтрацию нейтрофилов на основе результатов, полученных на модели астмы у мышей, индуцированной клещами домашней пыли и липополисахаридами [26].

#### **Курение сигарет/электронных сигарет**

Считается, что почти 1/4 пациентов с астмой имеют привычку курить. Несколько исследований также показали, что эффективность ИКС снижается у курящих пациентов с астмой. Воздействие электронной сигареты (ЭС) или вейпа индуцирует секрецию протеазы нейтрофилов, матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и ММП-9 у здоровых людей. Показано, что курение ЭС связано с астмой у подростков. Исследование, проведенное в Корее, также выявило связь между курением ЭС и диагнозом астмы. Установлено, что жидкость, используемая при курении вейпа, индуцирует выработку ИЛ-6 из ЭК человека, а добавление

никотина еще больше увеличивает его выработку. ЭС содержат никотин, многие другие токсины, твердые частицы и, соответственно, могут ухудшить контроль астмы, вызывая НВ [27]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния ЭС на патогенез астмы и НВ.

#### **Загрязнение воздуха**

О связи загрязнения воздуха с развитием или обострением астмы сообщалось в течение нескольких лет. Окружающую среду или помещения загрязняют дизельные выхлопы, посторонние вещества на рабочем месте, озон, диоксид азота, диоксид серы, табачный дым, источники отопления, дым от приготовления пищи и плесень. Данные загрязнители способствуют обострению астмы в результате окислительного стресса и повреждения, ремоделирования ДП, воспалительных путей, иммунологических реакций и повышения гиперреактивности ДП. Твердые частицы вызывают Th2- и Th17-воспаление при аллергических состояниях, что способствует возникновению ЭВ и НВ при астме. В исследовании in vivo воздействие озона индуцировало секрецию ИЛ-8 из ЭК, что связано с накоплением нейтрофилов в ДП после его воздействия у пациентов с астмой [28].

#### **Гастроэзофагеальный рефлюкс**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное сопутствующее заболевание при астме, а тяжесть астмы усиливается при осложнении ГЭРБ [29]. ГЭРБ часто сопровождается смешанным ЭВ и НВ. J. Simpson и соавт. (2014 г.) обнаружено, что у пациентов с НА риносинусит и симптомы ГЭРБ встречались чаще, чем у больных с ЭА. Механизм, посредством которого ГЭРБ вызывает или усиливает воспаление ДП при астме, не определен, но ГЭРБ связана с ожирением, что может также привести к возникновению НВ [30].

#### **Биомаркеры НА**

Эндотипы не T2-астмы (НА и МГА) трудно диагностировать из-за отсутствия соответствующих биомаркеров. Тем не менее недавние исследования предложили многообещающий профиль диагностических биомаркеров для НА.

#### **Хитиназа-3-подобный белок**

Хитиназа-3-подобный белок (YKL-40) представляет собой человеческий гликопротеин, который выделяется из нескольких типов клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и ЭК. Уровни YKL-40 в сыворотке связаны с тяжестью астмы, в то время как уровни YKL-40 в легких коррелируют с ремоделированием ДП. В многоцентровом исследовании BIOAIR уровень YKL-40 в сыворотке крови отрицательно коррелировал с функцией легких, но не с уровнем FENO или количеством эозинофилов и нейтрофилов в крови и мокроте [31]. Кластерный анализ показал, что высокие уровни YKL-40 в сыворотке связаны с НА и МГА. У пациентов с высоким уровнем YKL-40 в сыворотке наблюдались тяжелая обструкция ДП, жизнеугрожающие или частые обострения. Показано, что уровень YKL-40 в сыворотке положительно коррелирует с нейтрофилами крови, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  мокроты, в то время как уровень YKL-40 в мокроте значимо коррелирует с НА, миелопероксидазой мокроты и связан с уровнями ИЛ-8 и растворимых рецепторов ИЛ-6 в мокроте [32]. Следовательно, уровни YKL-40 в сыворотке и мокроте могут быть полезными биомаркерами НА.

#### **Сероводород**

Еще одним перспективным маркером НА является сероводород (H<sub>2</sub>S). По данным исследований, уровни H<sub>2</sub>S в мокроте коррелируют с содержанием в ней нейтрофилов и ограничением воздушного потока. Следовательно, H<sub>2</sub>S мокроты может являться диагностическим маркером НА и предиктором обострения [33].

Таблица 1. Подходы к лечению астмы, связанной с НВ

Подход	Популяция пациентов	Исходы
Отказ от курения	Молодые пациенты с БА в возрасте 19–40 лет, без стероидов, 17% НА	Улучшены контроль над астмой и функция выброса
Снижение массы тела	Пациенты с БА в возрасте 18–75 лет, страдающие ожирением (ИМТ > 35 кг/м <sup>2</sup> )	Улучшены контроль над астмой, КЖ, ФЛ и гиперреактивность ДП
<i>НЛНА</i>		
Терапия	Популяция пациентов	Исходы
Макролиды (азитромицин, кларитромицин)	НЭА или тяжелая НЭА (пациенты в возрасте 18–75 лет)	Снижены частота обострений астмы, КЖ и ФЛ
Ингибитор ФДЭ IV	Пациенты в возрасте 18–70 лет, БА средней и тяжелой степени	Улучшены ФЛ и контроль астмы
Тиотропий	Взрослые пациенты с астмой с симптомами, несмотря на лечение препаратами средней дозы ИКС	Улучшены ФЛ и контроль над астмой, снижен риск тяжелого обострения независимо от воспаления 2-го типа
Тиотропий	Пациенты в возрасте 6–17 лет с тяжелыми симптомами астмы	Улучшены ФЛ и показатели АСQ, снижен риск обострения независимо от воспаления 2-го типа
<i>Специфическое лечение, направленное на подавление нейтрофилов и медиаторов</i>		
Антагонисты CXCR2	Тяжелая форма астмы и количество нейтрофилов в мокроте >40%	Меньше легких обострений и тенденция к улучшению показателей АСQ, но не статистически значимая
<i>Биологические препараты</i>		
Тезепелумаб/ТSLP	Астма средней и тяжелой степени	Снижена частота обострений, улучшены ФЛ, показатели АСQ и AQLQ, независимо от воспаления 2-го типа
Голимумаб/ФНО-α	Неконтролируемая астма с помощью высокодозных ИКС/ДДБА	Улучшен ОФV <sub>1</sub> , обострения нет
Этанерцепт/ФНО-α	Персистирующая астма средней и тяжелой степени	Не улучшены ОФV <sub>1</sub> и АСQ, обострение, АHR, AQLQ
Бродалумаб/ИЛ-17	Астма средней и тяжелой степени с неадекватным контролем, леченная высокими дозами ИКС/ДДБА	Различий в лечении не выявлено
Рисанкизумаб/ИЛ-23	Взрослые пациенты с тяжелой формой БА	Нет улучшения при обострении астмы
Тоцилизумаб/ИЛ-6	Легкая форма астмы	Нет улучшения при бронхоконстрикции, вызванной аллергеном

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КЖ – качество жизни; ФЛ – функция легких; АСQ – опросник по контролю симптомов астмы; АHR – арил-гидрокарбонный рецептор человека; AQLQ – опросник КЖ; CXCR2 – рецептор для ИЛ-8, который экспрессируется на нейтрофилах.

### Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО) – маркер активации нейтрофилов. Показано, что МПО в мокроте положительно коррелирует с уровнями YKL-40 и нейтрофилов в мокроте [34]. МПО в мокроте является полезным биомаркером НА, тогда как повышение ее в сыворотке считается маркером васкулита мелких сосудов.

### Количество нейтрофилов в крови

Определение нейтрофилов в ПК не подходит в качестве сурrogатного маркера НА, определяемой на основе дифференцировки клеток мокроты [35]. Однако показано, что нейтрофилез связан с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ежегодным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>). Выявлено, что количество нейтрофилов в мокроте после введения бронхального аллергена связано с хемотаксисом нейтрофилов ПК у пациентов с астмой [36].

### МикроРНК

В нескольких исследованиях установлено, что микроРНК являются биомаркерами астмы. R. Panganiban и соавт. (2012 г.) обнаружено усиление регуляции микроРНК-1248 у пациентов с астмой, а также показано, что микроРНК в сыворотке могут быть использованы для определения фенотипа астмы [37]. В других исследованиях выявлено, что уровень miR-199a-5p в мокроте и плазме повышается при НА, а уровни miRNA-199a-5p обратно коррелируют с ОФV<sub>1</sub>. Общегеномный анализ микроРНК в мокроте пациентов с астмой показал, что hsa-miR-223-3p экспрессировался в нейтрофилах и был связан с количеством нейтрофилов в ответ на воздействие озона. Установлено, что miR-223-3p, miR-142-3p и miR-629-3p повышали регуляцию при тяжелой НА. Следовательно, несколько микроРНК являются

биомаркерами для диагностики НА, и они также считаются терапевтическими мишенями [38].

### Ремоделирование ДП при НА

Ремоделирование ДП при астме вызвано ХВ и является характерной чертой БА. Патологические изменения при ремоделировании ДП включают метаплазию слизистой, утолщение ретикулярной базальной мембраны, гиперплазию эпителиальных клеток и гиперсекрецию слизи, инфильтрацию подслизистого слоя воспалительными клетками, отложение внеклеточного матрикса, гиперплазию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры ДП. НА и ремоделирование ДП до конца не изучены. Однако несколько исследований показали, что некоторые из медиаторов и цитокинов НВ могут быть связаны с ремоделированием ДП.

### Лечение

Назначение ИКС является ключевым подходом при астме, но кортикостероиды неэффективны при НА [8]. Лечение астмы, связанной с НВ, может быть немедикаментозным, включать неспецифическое лечение (НЛ) НВ, специфическое лечение, направленное на подавление нейтрофилов и их медиаторов, биологические препараты (табл. 1).

К немедикаментозному лечению относят отказ от курения, снижение массы тела [21, 27].

### Неспецифическое лечение

#### Макролиды

Макролиды выполняют различные функции в дополнение к их действию в качестве антибиотиков. Эффективность азитромицина показана при персистирующей неконтролируемой астме, в частности в данном исследовании: в 43% случаев – ЭА, в 11% – НА, в 30% – МГА, в 4% – СА (данные получены на основе фенотипирования мокроты).

Анализ подгруппы в исследовании AMAZES показал, что азитромицин аналогично эффективен при тяжелой астме в случаях с ЭВ [39]. Эффект азитромицина коррелировал с титром колонизации *H. influenzae*. Исследование AZISAST показало снижение частоты тяжелых обострений при применении азитромицина в лечении тяжелой НЭА. В исследовании тяжелой НА 8-недельный прием данного препарата улучшил качество жизни и снизил уровень ИЛ-8 в ДП и нейтрофилов [40]. Следовательно, длительное лечение макролидами – многообещающая терапия при тяжелой астме, особенно при фенотипе с доминантой нейтрофилов.

#### Ингибиторы ФДЭ IV

Рофлумиласт является пероральным ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ) IV, который используют в лечении пациентов с ХОБЛ. В нескольких исследованиях показана эффективность рофлумиласта отдельно или в комбинации с антагонистом лейкотриеновых рецепторов при астме средней и тяжелой степени [41]. Рофлумиласт ослабляет как ЭВ, так и НВ, вызванное аллергенами. Есть предположения о том, что рофлумиласт и ингаляционные ингибиторы ФДЭ IV могут быть многообещающими при НА [42].

#### Антихолинергические препараты длительного действия

Антихолинергические препараты включены в схемы лечения ХОБЛ и астмы. Они снижали количество эозинофилов у сенсibilизированных мышей, а в модели обструктивного заболевания ДП у крыс тиотропий уменьшал и количество нейтрофилов, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в жидкости БАЛ. В исследовании *in vitro* на ЭК человека тиотропий снижал выработку ИЛ-8, индуцированную ИЛ-17А или липополисахаридами [43]. В клинических исследованиях показано, что тиотропий эффективен в качестве дополнительной терапии к ИКС/ДДБА при неконтролируемой астме. Н. Iwamoto и соавт. (2008 г.) обнаружено, что антихолинергические средства эффективны при НЭА. Установлено, что тиотропий эффективен независимо от эндотипа (Т2 или не-Т2) астмы у взрослых [44].

#### Специфическая терапия, направленная на подавление нейтрофилов и их медиаторов

##### Антагонисты CXCR2

CXCR2 представляет собой рецептор для ИЛ-8, который экспрессируется на нейтрофилах. В 4-недельном клиническом исследовании ингибитор CXCR2 уменьшал содержание нейтрофилов в мокроте и снижал частоту обострений при тяжелой астме. Другой антагонист CXCR2 уменьшал количество нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов, мокроте и крови, но не снижал риск обострения [45].

##### Биологические препараты

В настоящее время для пациентов с тяжелой астмой доступно несколько препаратов для биологической генно-инженерной терапии: омализумаб – антитело к иммуноглобулину Е; меполизумаб и реслизумаб – антитела к ИЛ-5; бенрализумаб – антитело к рецептору ИЛ-5  $\alpha$ ; дупилумаб – антитело к рецептору ИЛ-4  $\alpha$ ; тезепелумаб – антитело к TSLP. Приведенные биологические препараты показали клинические преимущества при тяжелой Т2-астме [46].

##### Нацеливание на TSLP

Тезепелумаб рекомендован и включен в схемы лечения тяжелой астмы экспертами GINA в 2022 г. По данным исследований, тезепелумаб снижал частоту обострений и улучшал показатели ОФВ<sub>1</sub>, контроль симптомов БА независимо от типа воспаления (ЭВ или НВ). Таким образом, он может быть эффективен и при тяжелой НА. Недавно разработаны двухфазные антитела к TSLP/ИЛ-13. В настоящее время изучается их эффективность при тяжелой Т2-

и не-Т2-астме [47]. Кроме того, проводится исследование эффективности моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, голимумаб), рецептору ФНО- $\alpha$  (этанерцепт), ИЛ-17А (секукинумаб), ИЛ-23 рилсанкизумаб, ИЛ-6 (тоцилизумаб) для лечения БА [48–50].

#### Заключение

Таким образом, патогенез и этиологический фактор НА остаются до конца не изученными. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдения с целью получения диагностических критериев, в том числе биомаркеров, которые возможно использовать в клинической практике, и терапевтических мишеней, которые помогут врачу-клиницисту персонализировать лечение пациента с НА, не связанной с Т2-воспалением.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Литература / References

- Global Initiative for Asthma. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>. Accessed: 25.01.2024.
- Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *J Immunol Res*. 2017;2017:3743048. DOI:10.1155/2017/3743048
- Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-28 [Nenasheva NM. Nenasheva N.M. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216-28 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
- Liu W, Chen H, Zhang D, et al. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:3. DOI:10.1186/s13223-019-0318-5
- Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):94-103.e15. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.044
- Crisford H, Sapey E, Rogers GB, et al. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 2021;76(8):835-44. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215986
- Saffar AS, Ashdown H, Gounni AS. The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):556-62. DOI:10.2174/138945011794751555
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62(12):1043-9. DOI:10.1136/thx.2006.073429
- Mincham KT, Bruno N, Singanayagam A, Snelgrove RJ. Our evolving view of neutrophils in defining the pathology of chronic lung disease. *Immunology*. 2021;164(4):701-21. DOI:10.1111/imm.13419
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.007
- Grunwell JR, Stephenson ST, Tirouvanziam R, et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):516-25.e6. DOI:10.1016/j.jaip.2018.08.024

12. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, et al. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(6):760-5. DOI:10.1165/rcmb.2005-0303OC
13. Lavinskiene S, Bajoriuniene I, Malakauskas K, et al. Sputum neutrophil count after bronchial allergen challenge is related to peripheral blood neutrophil chemotaxis in asthma patients. *Inflamm Res.* 2014;63(11):951-9. DOI:10.1007/s00111-014-0770-0
14. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-92. DOI:10.1080/14728222.2020.1783242
15. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):89-100. DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.03151.x
16. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1185-7. DOI:10.1016/j.jaci.2009.02.024
17. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res.* 2006;7(1):135. DOI:10.1186/1465-9921-7-135
18. Yang X, Li H, Ma Q, et al. Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9230234. DOI:10.1155/2018/9230234
19. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):270-5. DOI:10.1016/j.anaai.2018.12.005
20. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma. *Eur Respir J.* 2016;47(3):792-800. DOI:10.1183/13993003.00405-2015
21. Miethe S, Guarino M, Alhamsan F, et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):469-77. DOI:10.20452/pamw.4304
22. Lindén A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):179-84. DOI:10.1159/000049511
23. Cardet JC, Ash S, Kusa T, et al. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J.* 2016;48(2):403-10. DOI:10.1183/13993003.00246-2016
24. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
25. Krishnamoorthy N, Douda DN, Brüggemann TR, et al. Neutrophil cytoplasts induce T(H)17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci Immunol.* 2018;3(26):eaao4747. DOI:10.1126/sciimmunol.aao4747
26. Lin J, Huang N, Li J, et al. Cross-reactive antibodies against dust mite-derived enolase induce neutrophilic airway inflammation. *Eur Respir J.* 2021;57(1):1902375. DOI:10.1183/13993003.02375-2019
27. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One.* 2014;9(9):e108342. DOI:10.1371/journal.pone.0108342
28. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014;383(9928):1581-92. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60617-6
29. Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., и др. Синтропия бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: патогенетические особенности и возможности малоинвазивной диагностики на амбулаторном этапе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(2):25-34 [Gorban VV, Kovrigina IV, Gorban EV, et al. Syntropy of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: pathogenetic features and possibilities of minimally invasive diagnostics at the outpatient stage. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(2):25-34 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34
30. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(1):66-74. DOI:10.12932/AP0322.32.1.2014
31. James AJ, Reinius LE, Verhoek M, et al. Increased YKL-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):131-42. DOI:10.1164/rccm.201504-0760OC
32. Liu L, Zhang X, Liu Y, et al. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, anti-asthma responsiveness and future exacerbations. *Respir Res.* 2019;20(1):95. DOI:10.1186/s12931-019-1051-9
33. Suzuki Y, Saito J, Munakata M, Shibata Y. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int.* 2021;70(2):181-9. DOI:10.1016/j.ait.2020.10.003
34. Hinks TSC, Brown T, Lau LCK, et al. Multidimensional endotyping in patients with severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in matrix metalloproteinases and chitinase 3-like protein 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):61-75. DOI:10.1016/j.jaci.2015.11.020
35. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(9):1137-45. DOI:10.1111/cea.12345
36. Backman H, Lindberg A, Hedman L, et al. FEV(1) decline in relation to blood eosinophils and neutrophils in a population-based asthma cohort. *World Allergy Organ J.* 2020;13(3):100110. DOI:10.1016/j.waojou.2020.100110
37. Panganiban RP, Pinkerton MH, Maru SY, et al. Differential microRNA expression in asthma and the role of miR-1248 in regulation of IL-5. *Am J Clin Exp Immunol.* 2012;1(2):154-65.
38. Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, Sastre B, et al. MicroRNAs as Potential Regulators of Immune Response Networks in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2020;11:608666. DOI:10.3389/fimmu.2020.608666
39. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-68. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31281-3
40. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202698
41. Bateman ED, Goehring UM, Richard F, Watz H. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):142-9.e8. DOI:10.1016/j.jaci.2015.11.035
42. Luo J, Yang L, Yang J, et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase 4 inhibitors in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2018;23(5):467-77. DOI:10.1111/resp.13276
43. Toumpanakis D, Loverdos K, Tzouda V, et al. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2207-20. DOI:10.2147/COPD.S137587
44. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1379-80. DOI:10.1183/09031936.00014108
45. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(7):1097-103. DOI:10.1111/j.1365-2222.2012.04014.x
46. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2018;28(3):341-58 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkova KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341-58 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
47. Venkataramani S, Low S, Weigle B, et al. Design and characterization of Zweimab and Doppelmab, high affinity dual antagonistic anti-TSLP/IL13 bispecific antibodies. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(1):19-24. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.08.064
48. Revez JA, Bain LM, Watson RM, et al. Effects of interleukin-6 receptor blockade on allergen-induced airway responses in mild asthmatics. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(6):e1044. DOI:10.1002/cti2.1044
49. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(7):697-708. DOI:10.1056/NEJMoa050580
50. Brightling CE, Nair P, Cousins DJ, et al. Risankizumab in Severe Asthma – A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1669-79. DOI:10.1056/NEJMoa2030880

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU