

УДК: 616.248-07-085:611-018.53(047.1)

ОСОБЛИВОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З НЕЙТРОФІЛЬНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЕННЯ

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва, М. О. Полянська, К. В. Назаренко, Г. Л. Гуменюк,
С. М. Москаленко, С. Г. Опімах, І. В. Зволь

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Резюме. Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів. Зазвичай досягнути та підтримувати контроль захворювання вдається у більшості хворих. Та лишається частина пацієнтів, у яких досягти контролю перебігу не вдається. Ця група неоднорідна і включає пацієнтів з некоректним діагнозом БА, з низькою прихильністю до терапії, поганими навичками володіння технікою інгаляції, тих, хто курять, хворих з невиявленою і нелікованою супутньою патологією. Сюди також належать пацієнти, у яких контроль БА не досягається при виключенні всіх вищевказаних причин на тлі призначення повноцінних стандартних методів лікування: це хворі з індивідуальними патогенетичними особливостями, які роблять неможливим досягнення контролю над захворюванням при застосуванні стандартної схеми терапії БА — тобто, це пацієнти з біологічно тяжкою астмою. Визначення запального фенотипу — еозинофільного, нейтрофільного при БА, інших маркерів дозволяє аргументовано застосовувати цільову персоналізовану терапію, що підвищує ефективність лікування і знижує ризик розвитку небажаних наслідків протиастиматичної терапії. Еозинофільна БА більш досліджена, багато відомо про механізми її патофізіології, а діагностика, зазвичай, не викликає ускладнень. Цей фенотип зустрічається у значній частині хворих на БА. Цільова терапія цього фенотипу давно і ефективно розвивається, розробляються нові препарати, дія яких спрямована на різні ланки еозинофільного запалення. Нейтрофільний фенотип менш вивчений, асоціюється з низькими функціональними показниками, легеневою гіперінфляцією і ремоделюванням дихальних шляхів. Нейтрофілія мокротиння визначається при тяжкій і фатальній БА, а також може бути наслідком застосування інгаляційних кортикостероїдів. На сьогодні немає єдиної думки щодо чіткого кількісного визначення маркерів нейтрофільної БА, її діагностики та методів терапії. Тому метою даного огляду було оцінити актуальність методів діагностики нейтрофільної БА, визначити причини неефективності стандартних методів лікування у цього контингенту хворих.

Ключові слова: бронхіальна астма, діагностика, запальний фенотип, еозинофільне, нейтрофільне запалення.

Ю. І. Фещенко
Академік НАМН України, професор,
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
Астма та Аллергія, 2019, № 3, С. 35–40.

FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA WITH NEUTROPHILIC INFLAMMATION

Y. I. Feshchenko, L. O. Iashyna, V. I. Ignatieva, M. O. Polianska, K. V. Nazarenko, G. L. Gumeniuk,
S. M. Moskalenko, S. G. Opimakh, I. V. Zvol

Abstract. Bronchial asthma (BA) is a heterogeneous chronic inflammatory respiratory disease. Usually it is possible to achieve and maintain disease control in most patients. But there remains a part of patients in whom achievement of asthma control is not possible. This group is heterogeneous and includes patients with an incorrect diagnosis of asthma, low adherence to therapy, poor skills in inhaler technique, smokers, patients with unrevealed and untreated comorbidities. It also includes cases when asthma control is not achieved even with the exclusion of all reasons listed above in the course of a comprehensive standard therapy. These patients have individual pathogenetic features that make it impossible to achieve disease control when using a standard BA treatment regimen — patients with biologically severe asthma. The definition of asthma inflammatory phenotype (eosinophilic, neutrophilic) and other markers allows to use the targeted

personalized therapy, which increases the effectiveness of treatment and reduces the risk of undesirable effects of anti-asthma therapy. Eosinophilic asthma is more studied, a lot is known about the mechanisms of its pathophysiology, and the diagnosis is not difficult. This phenotype occurs in a significant proportion of patients with asthma. Targeted therapy of this phenotype has been effectively developing for a long time; new drugs aimed at different parts of eosinophilic inflammation are being developed. The neutrophilic phenotype is less studied, associated with low functional parameters, pulmonary hyperinflation and airway remodeling. Sputum neutrophilia was determined in severe and fatal BA, and may also be due to the use of inhaled corticosteroids. At present, there is no consensus on a clear quantitative determination of markers of neutrophilic asthma, on its diagnosis and methods of therapy. Therefore, the purpose of this review was to assess the relevance of methods for diagnosing neutrophilic BA, to determine the reasons for the ineffectiveness of standard treatment methods in this group of patients.

Key words: bronchial asthma, diagnostics, inflammatory phenotype, eosinophilic, neutrophilic inflammation.

Y. I. Feschenko

Academician of NAMS of Ukraine, Professor

*Director of SO "National Institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine"*

M. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Asthma and Allergy, 2019, 3, P. 35–40.

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С НЕЙТРОФИЛЬНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛЕНИЯ

**Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева, М. А. Полянская, К. В. Назаренко,
Г. Л. Гуменюк, С. М. Москаленко, С. Г. Опимах, И. В. Зволь**

Резюме. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Обычно достичь и поддерживать контроль заболевания удается у большинства больных. Но остается часть пациентов, у которых достигнуть контролируемого течения не удается. Эта группа неоднородна и включает пациентов с некорректным диагнозом БА, с низкой приверженностью к терапии, плохими навыками владения техникой ингаляции, курящих, больных с невыявленной и нелеченной сопутствующей патологией. Сюда также относятся пациенты, у кого контроль БА не достигается при исключении всех вышеуказанных причин на фоне назначения полноценной стандартной терапии: это больные с индивидуальными патогенетическими особенностями, которые делают невозможным достижение контроля над заболеванием при применении стандартной схемы терапии БА — то есть, это пациенты с биологически тяжелой астмой. Определение воспалительного фенотипа — эозинофильного, нейтрофильного при БА, других маркеров позволяет аргументировано применять целевую персонализированную терапию, что повышает эффективность лечения и снижает риск развития нежелательных последствий противоастматической терапии. Эозинофильная БА более исследована, много известно о механизмах ее патофизиологии, а диагностика обычно не вызывает затруднений. Этот фенотип встречается у значительной части больных БА. Целевая терапия этого фенотипа давно и эффективно развивается, разрабатываются новые препараты, действие которых направлено на различные звенья эозинофильного воспаления. Нейтрофильный фенотип менее изучен, ассоциируется с низкими функциональными показателями, легочной гиперинфляцией и ремоделированием дыхательных путей. Нейтрофилия мокроты определяется при тяжелой и фатальной БА, а также может быть следствием применения ингаляционных кортикостероидов. На сегодня нет консенсуса по четкому количественному определению маркеров нейтрофильной БА, по ее диагностике и методам терапии. Поэтому целью данного обзора было оценить актуальность методов диагностики нейтрофильной БА, определить причины неэффективности стандартных методов лечения у этого контингента больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, диагностика, воспалительный фенотип, эозинофильное, нейтрофильное воспаление.

Ю. И. Фещенко

Академик НАМН Украины, профессор,

*директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038

e-mail: admin@ifp.kiev.ua e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Астма и Аллергия, 2019, №3, С. 35–40.

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів. Воно уражує більше 300 млн людей у світі, а до 2020 року їх кількість зростає до 400 млн [1, 2, 16].

Зазвичай досягти та підтримувати контроль захворювання вдається у більшості хворих. Але залишається частка пацієнтів, у яких досягнути контрольованого перебігу не вдається, незважаючи на призначення високих доз інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) в комбінації з іншим контролюючим препаратом, або в кого для досягнення контролю потребується така високо інтенсивна терапія. Ця група неоднорідна і включає пацієнтів із некоректним діагнозом БА (у 12–50 % пацієнтів з тяжкою БА діагноз встановлено неправильно [11]), з низькою прихильністю до терапії, поганими навичками володіння доставковими пристроями, тих, хто курить, із невиявленою і нелікованою супутньою патологією. Сюди також входять хворі, в кого контроль БА не досягається при виключенні усіх вищезазначених причин та при призначенні повноцінної терапії. Це хворі з індивідуальними патогенетичними особливостями, які унеможливають досягнення контролю над захворюванням при застосуванні стандартної схеми терапії БА — тобто, із біологічно тяжкою астмою [22].

Метою даного огляду було оцінити актуальність методів діагностики нейтрофільної бронхіальної астми, визначити причини неефективності стандартних методів лікування у цього контингенту хворих.

Останнім часом все більше дослідників вважає тяжку астму синдромом, в який вносять свою частку різні фактори, особливості, що є наслідком множинних патофізіологічних механізмів [22]. Застосування неупередженого методу — кластерного аналізу дозволило виділити клінічні фенотипи захворювання, виходячи із таких характеристик, як вік, в якому почалась астма, атопічний статус, наявність стійкої бронхообструкції, тощо [1, 2, 10].

Однак розподіл захворювання по фенотипах, заснований на індивідуальних попередньо визначених характеристиках, є суб'єктивним та затінює менш очевидні моменти. Клінічні фенотипи не обов'язково відображують процеси, що лежать в основі захворювання. Тому варто звернути увагу на ендотипи БА — розподіл захворювання на підгрупи з чіткими базовими біологічними механізмами. Відхід від етіологічних та патофізіологічних механізмів може допомогти в пошуках мішенів для лікування.

Взаємозв'язок фено- та ендотипів БА схематично представили Тау TR та співавт. [22]. Вони виділили два основних ендотипи (геноміка, транскриптоміка, протеоміка) — з високим та низьким рівнем Th2, та декілька фенотипів (клінічних, фізіологічних, запальних): відповідно віку, в якому почалось захворювання, атопічного статусу, тригерів, схильності до загострень, наявності хронічного обмеження прохідності дихальних шляхів, переважного типу запалення. І увесь цей комплекс являє собою тяжку БА.

Запалення з високим рівнем Th2 характеризується значною секрецією Т-цитокінів (інтерлейкінів 4, 5 та 13), може «керувати» як алергічним, так неалергічним еозинофільним запаленням дихальних шляхів. При алергічній БА вплив алергену стимулює продукцію лімфоцитами Th2 типу інтерлейкінів IL-4 та IL-13, які, в свою чергу, стимулюють В клітини до продукування IgE, який диригує алергічним каскадом. Th2 клітини також продукують IL-5, який збільшує продукцію, диференціацію, дозрівання та активацію еозинофілів.

При неалергічній еозинофільній БА, Th2 «відповідають» за продукцію цитокінів IL-5 та IL-13. Набагато менше відомо про запалення з низьким рівнем Th2, до якого відносять низькогранулоцитарний та нейтрофільний фенотипи [3].

А чи можливо визначити фено- та ендотип астми і розпочати цілеспрямоване лікування не тоді, коли перебіг захворювання став тяжким, а раніше? Застосувати відомі нам характеристики тяжкої БА у пацієнтів з нетяжким перебігом, щоб запобігти або мінімізувати обтяження при наявності його прогностичних ознак?

Тип запалення дозволяє визначити переважний вміст клітин (еозинофілів, нейтрофілів) в мокроті та крові.

Про еозинофільний тип запалення в дихальних шляхах свідчить рівень еозинофілів в мокроті ≥ 2 % або 3 % (більш чутливо). Вміст еозинофілів в крові > 188 /мм³ асоціюється із вмістом еозинофілів в мокроті > 3 % (чутливість та специфічність 72 % та 73 % відповідно) [17], та із збільшенням вмісту еозинофілів в крові ця кореляція стає сильнішою.

Висока кореляція вмісту еозинофілів в мокроті та крові має велике практичне значення. Можливість дослідження клітинного складу індукованої мокроті не завжди доступний метод дослідження, особливо на первинній ланці надання медичної допомоги, тоді як загальний аналіз крові із розгорнутою формою не викликає жодних утруднень і має широко застосовуватись для визначення запального фенотипу БА з метою подальшого цільового призначення лікування.

Еозинофільна БА більш досліджена, багато відомо щодо механізмів її патофізіології, а діагностика не викликає утруднень. Цей фенотип зустрічається у значній частці хворих БА, асоціюється з неконтрольованим або тяжким перебігом, частими загостреннями. Висока еозинофілія крові достатньо добре корелює з еозинофілією мокроті, і може бути маркером тяжкості захворювання [23]. Еозинофіли в мокроті, крові, FeNO, періостин сироватки крові — біомаркери запалення другого типу, вони застосовуються також у прогнозуванні відповіді на лікування. Так, сполука підвищених рівнів еозинофілів крові, періостину та FeNO може допомогти в оптимізації застосування кортикостероїдів при тяжкій БА [13].

Цільова терапія еозинофільної астми давно та ефективно розвивається, розробляються нові ліки, дія яких спрямована на різні ланки еозинофільного

запалення. Хворі з еозинофільним фенотипом добре відповідають на лікування кортикостероїдами — при тяжкій еозинофільній астмі додаткове призначення оральних кортикостероїдів призводить до покращення контролю БА та зменшення загострень.

Ці біомаркери також можуть передбачити відповідь на застосування моноклональних антитіл — арсенал ефективної цільової персоналізованої терапії тяжкої еозинофільної астми в останні роки поповнили рекомбінантні антитіла, спрямовані на різні медіатори та рецептори до них (анти-IL-5, анти-IL-5R, анти-IL-4R), анти IgE.

Нейтрофіли традиційно розглядаються лише як вид вроджених імунних клітин. Як важливий компонент вродженого імунітету, нейтрофіли відіграють важливу роль у знищенні патогенів та видаленні їх уламків. Міграція та активація нейтрофілів прямо або опосередковано може викликати запалення та сенситизацію. Запалення є важливим механізмом очищення від інфекції, але тривале запалення в дихальних шляхах часто призводить до розвитку ХОЗЛ, астми, легеневого фіброзу. Нейтрофіли разом із лімфоцитами та іншими гранулоцитами (Th2/Th17 та еозинофілами) приймають участь також у процесі імунної адаптації та підвищують запалення в дихальних шляхах. І хоча патогенез захворювань органів дихання достатньо всебічно вивчений, питання складності та гетерогенності, особливо що до участі різних компонентів імунної відповіді у розвитку цих захворювань, залишаються із багатьма невідомими [14].

Щодо нейтрофільного типу запалення — на сьогодні немає консенсусу у відношенні чіткого визначення вмісту нейтрофілів в мокроті, який дозволяє визнати нейтрофільний тип запалення. Цифри коливаються (за різними дослідженнями) від 49 до 93 %, більшість авторів схиляється до діапазону 61–76 % [18, 19, 20]. За даними різних авторів, нейтрофільне або змішане (нейтрофільно/еозинофільне) запалення зустрічається приблизно в 20–22 % випадків, а в когорті тяжкої БА ці типи запалення домінують [15, 5].

Нейтрофільне запалення асоціюється з частими респіраторними інфекціями в анамнезі, більш тяжким перебігом захворювання.

Потенціальні тригери — інфекції (що викликають гострий нейтрофільний бронхіт), гастроєзофагальний рефлюкс з аспірацією, риносинусити [20]. Роль гострої інфекції при загостреннях БА добре відома, в багатьох випадках тригером загострення астми є вірусні інфекції. Роль гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) або риносинуситів у хворих із різними запальними підтипами достеменно невідома, але вони можуть сприяти хронічному запаленню із залученням нейтрофілів в дихальних шляхах. Доведено, що частота риносинуситів при нейтрофільній БА вдвічі вища, ніж при еозинофільній (64 % в порівнянні з 32 %). Частота ГЕРХ при нейтрофільній БА в 4,6 рази вище, ніж при еозинофільній, та в 2,9 рази більше, ніж при низько гранулоцитарному ендотипі.

Гранулоцити, включаючи еозинофіли та нейтро-

філи, спричиняють ремоделювання бронхів — рекрутовані нейтрофіли інфільтрують епітелій дихальних шляхів та підслизові залози на всіх рівнях бронхіального дерева — від проксимальних до дистальних його частин; їх активація призводить до вивільнення гранульованих протеїнів (в тому числі нейтрофільної еластази та мієлопероксидази), які приймають участь у розвитку перибронхіального фіброзу [9]. Обширне ремоделювання при БА характеризується прискореним погіршенням легеневої функції, незворотною або лише частково зворотною бронхообструкцією; ремоделювання може відбуватися також на всіх рівнях — від крупних бронхів до дрібних [7].

Нейтрофільне запалення дихальних шляхів асоціюється із гіршими показниками легеневої функції, більшою легеневою гіперінфляцією та потовщенням стінок дихальних шляхів. Нейтрофілія мокроти визначалась при тяжкій та фатальній БА з раптовим початком. Нейтрофілія мокроти може також бути наслідком застосування інгаляційних кортикостероїдів.

Нейтрофілія мокроти корелює із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁, залишковим об'ємом легень (ЗОЛ) [6]. Але, хоча кореляція між нейтрофілами в мокроті та крові слабка, можна припустити зв'язок між рівнем як еозинофілів, так і нейтрофілів в крові та респіраторними симптомами у хворих на БА, а отже вони обидва можуть підвищувати ризик загострень [23].

Механізми, що лежать в основі цього фенотипу запалення при БА — активація імунної відповіді на бактерії, віруси, активація нейтрофільної еластази, порушення в ядерній рекрутації гістон деацетилази.

При нейтрофільному фенотипі кортикостероїди менш ефективні. Нейтрофільна астма може бути наслідком тривалої гормонотерапії, оскільки глюкокортикостероїди (ГКС) в основному пригнічують еозинофільне запалення. При застосуванні ГКС відсоток еозинофілів достовірно зменшується, а відсоток нейтрофілів збільшується [4, 8].

На відміну від еозинофільної БА, специфічні біомаркери для нейтрофільної астми, які б допомогли виділити її з інших фенотипів, до сих пір чітко не визначені. Є дані що до збільшення експресії хемотрактанту та активатору нейтрофілів — інтерлейкіну-8 в мокроті у хворих з тяжкою БА, що корелює з нейтрофілією мокроти; експресії цитокінів Т-хелперів 17 типу (IL-17A, IL-17F) в тканинах дихальних шляхів, яка також корелює з рівнем IL-8 та відсотком нейтрофілів в мокроті. Фактор некрозу пухлини- α також збільшений у хворих з нейтрофільною БА. Мієлопероксидаза та нейтрофільна еластаза (НЕ) — маркери активації нейтрофілів. У хворих з тяжкою БА рівень/активність НЕ в мокроті асоціюються із нейтрофільною БА.

За даними S. Svenningsen та співавт. [21] можна вважати, що у пацієнта є нейтрофільний ендотип БА при збільшенні нейтрофілів в мокроті ≥ 64 % (при вмісті еозинофілів < 3 %) та при збільшенні загаль-

ної кількості клітин в крові ($\geq 9,7$ млн кл/г) мінімум двічі та коли лікування, спрямоване на супресію еозинофілів не контролює симптоми та загострення.

В Дослідницькій програмі Тяжкої Бронхіальної Астми (*Nhlbi Severe Asthma Research Programme (SARP)*) [12] представлений критерій розподілу вмісту нейтрофілів в крові на низький та високий — < або > 4000/мкл.

На сьогодні визнані стандарти лікування астми в загальній популяції хворих на БА або призначення цільового лікування еозинофільної астми не покращують стан хворих з нейтрофільним ендотипом захворювання.

У світі проводиться пошук можливостей покращення перебігу захворювання у цих хворих. Вивчаються цільові препарати, спрямовані на тонкі патофізіологічні механізми. Досліджуються антитіла до IL-17, які довели свою ефективність при інших Th17 обумовлених захворюваннях (псоріатичному артриті, ревматоїдному артриті, анкелозуючому спондиліті). На основі експериментальних даних було припущено, що анти IL-17 антитіла зменшують рівень еозинофілів, лімфоцитів, нейтрофілів, IL-4, IL-5, та IL-13 в бронхоальвеолярному лаважі. Вивчаються антагоністи хемокінів CXCR1, CXCR2, TNF- α .

Але на сьогодні марно очікувати їх швидкої появи в арсеналі лікування нейтрофільної астми. Тому вивчення особливостей (клінічних, функціональних) нейтрофільної БА, розробка, обґрунтування та впровадження в широку клінічну практику технології лікування нейтрофільної БА з урахуванням ендотипів захворювання із застосуванням наявних зареєстрованих в Україні доступних препаратів є важливим і на часі.

Висновки

На теперішній час відсутні чіткі діагностичні критерії нейтрофільної БА, що не дозволяє своєчасно виявляти таких хворих і проводити патогенетично обумовлене лікування.

Виділення чітких маркерів нейтрофільного запалення в комплексі з клінічними, функціональними характеристиками дозволить деталізувати конкретні ендотипи нейтрофільної БА.

У хворих з ендотипами нейтрофільної БА (з наявністю обструкції дрібних бронхів, фіксованої бронхообструкції) не вдається досягти контролю над захворюванням при застосуванні стандартних схем лікування. Тому розробка технології лікування нейтрофільної БА з урахуванням ендотипів захворювання є актуальною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. Астма та алергія. 2015;4:38–42.
2. Фещенко ЮІ, Яшино ЛО, Ігнат'єва ВІ, Опімах СГ, Полянська МО. Можливості визначення фенотипів тяжкої бронхіальної астми на етапі первинної медичної допомоги. Вісник проблем біології і медицини. 2017;137:232–242.
3. Chung KF. Neutrophil asthma: a distinct target for treatment? *Lancet Respir Med*. 2016;4:765–767. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30232–6.
4. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016;279:192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
5. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384–390. doi: 10.1136/thx.2009.126722.
6. Dente F, Billota M, Bartoli ML, Bacci E, Cianchetti S, Latorre M, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:642503. doi: 10.1155/2015/642503.
7. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:394–401. doi: https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.12.024.
8. Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J of immunology research*. 2017;2017:3743048. doi: 10.1155/2017/3743048.
9. Gernez Y, Tirouvanziam R, Chanez P. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? *Eur Respir J*. 2010;35:467–469. doi: 10.1183/09031936.00186109.
10. GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. URL: <http://www.ginasthma.org> (last accessed: 26.06.19).
11. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:693–705. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03936.x>.
12. Hastie A, Mauger D, Denlinger LC, et al. Sputum And Blood Eosinophil and Neutrophil Associations With A More Severe Asthma Phenotype in the Nhlbi Severe Asthma Research Programme (SARP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:AA695. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
13. Heaney LG, Djukanovic R, Woodcock A, Walker S, Matthews JG, Pavord ID, et al. Research in progress: Medical Research Council United Kingdom Refractory

REFERENCES

1. Feschenko YuI. Bronkhial'na astma, khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen': perspektyvna hlobal'na stratehiya vedennya, novitni metody diagnostyky, suchasni pidkhody do terapiyi (Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease: promising global strategy of management, advanced diagnostic methods, modern approaches to therapy). *Asthma and allergy*. 2015;4:38–42.
2. Feschenko YuI, Iashyna LO, Ignatieva VO, Opimakh SG, Polianska MO. Mozhyvosti vyznachennya fenotypiv tyazhkoyi bronkhial'noyi at-smy na etapi pervynnoyi medychnoyi dopomohy (Possibilities of determination of phenotypes of severe bronchial asthma at the stage of primary medical care). *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2017;137:232–242.
3. Chung KF. Neutrophil asthma: a distinct target for treatment? *Lancet Respir Med*. 2016;4:765–767. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30232–6.
4. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016;279:192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
5. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384–390. doi: 10.1136/thx.2009.126722.
6. Dente F, Billota M, Bartoli ML, Bacci E, Cianchetti S, Latorre M, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:642503. doi: 10.1155/2015/642503.
7. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:394–401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.12.024>.
8. Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J of immunology research*. 2017;2017:3743048. doi: 10.1155/2017/3743048.
9. Gernez Y, Tirouvanziam R, Chanez P. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? *Eur Respir J*. 2010;35:467–469. doi: 10.1183/09031936.00186109.
10. GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. URL: <http://www.ginasthma.org> (last accessed: 26.06.19).
11. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:693–705. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03936.x>.
12. Hastie A, Mauger D, Denlinger LC, et al. Sputum And Blood Eosinophil and Neutrophil Associations With A More Severe Asthma Phenotype in the Nhlbi

- Asthma Stratification Programme (RASP-UK). *Thorax*. 2016;71:187–189. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207326.
14. Liu J, Pang Z, et al. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases. *J of Immunol Research*. 2017;2017:6710278. doi: 10.1155/2017/6710278.
 15. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557–62. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
 16. Pelalia G, Vatrella A, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *Mediators of Inflammation*. *Mediators Inflamm*. 2015;879783. doi: 10.1155/2015/879783.
 17. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723–32. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
 18. Schleich F. Biomarkers in the Management of Difficult asthma. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016;6:1561–1573. doi: 10.2174/156802661666615101509340.
 19. Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*. 2010;79:147–51. doi: 10.1159/00024589.
 20. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterized by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:66–74. doi: 10.12932/AP0322.32.1.
 21. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Frontiers in Medicine*. 2017 Sep 26;4:158. doi: 10.3389/fmed.2017.00158.
 22. Tay TR, Lee W-Y, Hew M. Diagnosis of severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(2):S3–S10. doi: 10.5694/mja18.00125.
 23. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry*. 2017;63(4):823–832. doi: 10.1373/clinchem.2016.26745.
 - Severe Asthma Research Programme (SARP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:AA695. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
 13. Heaney LG, Djukanovic R, Woodcock A, Walker S, Matthews JG, Pavord ID, et al. Research in progress: Medical Research Council United Kingdom Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK). *Thorax*. 2016;71:187–189. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207326.
 14. Liu J, Pang Z, et al. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases. *J of Immunol Research*. 2017;2017:6710278. doi: 10.1155/2017/6710278.
 15. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557–62. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
 16. Pelalia G, Vatrella A, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *Mediators of Inflammation*. *Mediators Inflamm*. 2015;879783. doi: 10.1155/2015/879783.
 17. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723–32. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
 18. Schleich F. Biomarkers in the Management of Difficult asthma. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016;6:1561–1573. doi: 10.2174/156802661666615101509340.
 19. Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*. 2010;79:147–51. doi: 10.1159/00024589.
 20. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterized by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:66–74. doi: 10.12932/AP0322.32.1.
 21. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Frontiers in Medicine*. 2017 Sep 26;4:158. doi: 10.3389/fmed.2017.00158.
 22. Tay TR, Lee W-Y, Hew M. Diagnosis of severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(2):S3–S10. doi: 10.5694/mja18.00125.
 23. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry*. 2017;63(4):823–832. doi: 10.1373/clinchem.2016.26745.

Надійшла до редакції 13.06.2019 р.

Прийнято до друку: 02.07.2019 р.

Ю. І. Фещенко

ORCID iD:

orcid.org/0000-0002-8650-0289

Л. О. Яшина

ORCID iD:

orcid.org/0000-0002-4264-1207

В. І. Ігнат'єва:

ORCID iD:

orcid.org/0000-0003-0604-4349

М. О. Полянська

ORCID iD:

orcid.org/0000-0003-0305-7988

К. В. Назаренко

ORCID iD

orcid.org/0000-0003-2116-2693

Г. Л. Гуменюк

ORCID iD:

orcid.org/0000-0001-8160-7856

С. Г. Опімах

ORCID iD :

orcid.org/0000-0002-4631-2048

С. М. Москаленко

ORCID iD :

orcid.org/0000-0002-0364-2047

І. В Зволь:

ORCID iD :

orcid.org/0000-0001-8533-2618