

УДК 616.248-07-08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>

Современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы (систематический обзор)

Юдина Е.О., Мелентьева А.П., Шевелев И.Ю., Огородова Л.М., Федорова О.С.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В настоящее время распространенность бронхиальной астмы (БА) во всем мире неуклонно растет. Данные официальной статистики свидетельствуют, что от 5 до 10% случаев в структуре тяжести данного заболевания составляет тяжелая БА и при ее лечении высокими дозами ингаляционными кортикостероидами (ИКС) сохраняются неконтролируемые симптомы у большинства людей, что значительно снижает качество их жизни. Это поддерживает актуальность поиска новых стратегий лечения тяжелой БА. Цель обзора заключалась в проведении анализа и обобщении опубликованных данных о современных подходах диагностики и лечения тяжелой БА.

Используя рекомендации «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (PRISMA), были обнаружены 3177 источников. Исключение публикаций, недоступных для просмотра, позволило оставить 578 источников, из которых теме исследования в той или иной степени соответствовали 120 работ. Из них отобраны 63 источника, содержащие необходимую информацию и соответствующие критериям отбора исследования. Из них 28 обзорных и 35 оригинальных исследований (рандомизированные контролируемые, когортные и исследования «случай – контроль»). Представлено описание фенотипов и эндотипов, а также характеристика современных биомаркеров тяжелой БА. Особое внимание уделяется новым подходам лечения тяжелой БА.

Проведенные исследования, систематизированные в данной статье, свидетельствуют о том, что подробное описание фенотипов и эндотипов БА может помочь выявить новые биомаркеры и терапевтические мишени, специфичные для каждого эндотипа. Глубокое знание фенотипа и эндотипа пациента может определить персонализированный подход к терапии тяжелой БА.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, фенотипы, эндотипы, биомаркеры

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда («Разработка технологий персонализированной неинвазивной диагностики для эндотипирования бронхиальной астмы с использованием высокопроизводительной хромато-масс-спектрометрии», договор от 29.05.2025, № 25-15-00576).

Для цитирования: Юдина Е.О., Мелентьева А.П., Шевелев И.Ю., Огородова Л.М., Федорова О.С. Современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы (систематический обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):204–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>.

Modern methods of diagnosis and treatment of severe bronchial asthma (systematic review)

Yudina E.O., Melenteva A.P., Shevelev I.Yu., Ogorodova L.M., Fedorova O.S.

Siberian State Medical University (SibSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

✉ Мелентьева Анастасия Павловна, anastasiamelenteva@gmail.com

ABSTRACT

Currently, the prevalence of bronchial asthma (BA) is steadily increasing worldwide. Official statistics show that severe BA accounts for 5–10% of cases in the severity profile of this disease, and when treated with high doses of corticosteroids, uncontrolled symptoms persist in most people, which significantly reduces their quality of life. This supports the relevance of finding new strategies for the treatment of severe BA. The aim of the review was to analyze and summarize published data on modern approaches to the diagnosis and treatment of severe BA.

Using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, 3,177 sources were found. Excluding publications that were unavailable for viewing allowed us to leave 578 sources, of which 120 papers were relevant to the study topic to some extent. Of these, 63 sources were selected that contained the information necessary for the study and met the selection criteria for the studies: 28 of them were review articles and 35 were original studies (randomized controlled, cohort, and case-control studies). The work presents a description of phenotypes and endotypes, as well as characteristics of modern biomarkers of severe BA.

Particular attention is paid to a new approach to the treatment of severe BA. The conducted studies, systematized in this article, indicate that a detailed description of asthma phenotypes and endotypes can help identify new biomarkers and therapeutic targets specific to each endotype. Profound knowledge of the patient's phenotype and endotype can determine a personalized approach to the treatment of severe BA.

Keywords: severe bronchial asthma, biological therapy, phenotype, endotype, biomarkers

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the Research Foundation Flanders (grant No. 25-15-00576).

For citation: Yudina E.O., Melenteva A.P., Shevelev I.Yu., Ogorodova L.M., Fedorova O.S. Modern methods of diagnosis and treatment of severe bronchial asthma (systematic review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):204–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, механизмы которого связаны с влиянием многих факторов, включая генетическую предрасположенность, воздействие окружающей среды и регуляцию иммунной системы [1]. Распространенность БА резко выросла в конце XX в., и, несмотря на появление биологических препаратов, в 2019 г. Всемирная организация здравоохранения зафиксировала, что численность людей, болеющих БА, достигла 260 млн, а смертность – 450 тыс. в год [2]. Аллергическая БА связана с повышенной чувствительностью к аллергенам, и их повторное воздействие на дыхательные пути приводит к активации антиген-презентирующих клеток [3]. Развивающееся воспаление может характеризоваться T2- или неT2-типом иммунного ответа (эндотипом) [4], причем каждый из них способен привести к тяжелому неконтролируемому течению болезни. Однако неT2-эндотип чаще ассоциирован с неконтролируемым течением БА [5] и неэффективностью ступенчатой терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [6, 7]. Необходима разработка новых терапевтических стратегий тяжелой БА, основанных на современных научных данных о воспалении и биомаркерах.

Цель работы – представить современные данные об исследовании биомаркеров для повышения

эффективности таргетной терапии, основываясь на анализе научных публикаций, включающих рекомендации по использованию биомаркеров для диагностики фенотипов и эндотипов БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования были использованы публикации в научных журналах, в той или иной мере затрагивающие тему исследования. Поиск осуществлялся в Научной электронной библиотеке elibrary.ru. В расширенном поиске при использовании сочетания ключевых слов «severe bronchial asthma» было найдено 3177 источников. Ограничение по времени написания с 2015 г. по настоящее время и отклонение любых форм рукописей за исключением статей в научных журналах сузили область поиска до 2269 источников. Удаление публикаций, недоступных для просмотра, позволило оставить 578 источников. Также осуществлялся поиск в PubMed, где в расширенном поиске при использовании сочетания ключевых слов «severe bronchial asthma» было найдено 1 094 источника. Ключевыми словами для отбора статей являлись: биологическая терапия или таргетная терапия или биомаркеры астмы или биомаркеры астмы. Из них теме исследования в той или иной степени соответствовали 120 работ, из которых отобрано 63 источника, содержащих необходимую для исследования информацию и соответствующих кри-

териям отбора исследований. Из них 28 обзорных и 35 оригинальных исследований (рандомизированные контролируемые, когортные и исследования «случай–контроль»). Также имеются источники за 1998–2014 гг. (их менее 10%), обнаруженные в списках литературы найденных статей.

ФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клинические рекомендации по БА (2024) содержат раздел, посвященный характеристике клинических фенотипов. В частности, выделяют аллергическую (атопическую) и неаллергическую (в том числе «аспирин-чувствительную», в том числе профессиональную), а также астму с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и астму у пациентов с ожирением. Такой подход к диагностике широко используется в клинической практике при определении программы лечения у большинства пациентов [8].

Однако больные с тяжелыми симптомами БА нуждаются в персонализированном лечении с применением биологической и (или) таргетной терапии, когда требуется определение конкретной биомедицины и ее диагностика при помощи биомаркеров. В связи с этим в настоящее время предлагается классификация БА, основанная на информации о молекулярных и клеточных механизмах воспаления, что позволяет выделять эндотипы и воспалительные фенотипы болезни. Это достаточно новое направление для клинической науки, где происходит быстрое накопление данных, позволяющих более точно выбирать таргетный препарат и разрабатывать новые лекарства, но на многие вопросы все еще нет ответа [9, 10].

В настоящее время в соответствии с типом иммунного ответа различают два эндотипа БА – Т2- и неТ2. В основе Т2-эндотипа – доминирование CD4⁺ Т-клеточного ответа, обеспечивающего эозинофильное воспаление. Однако недавно получены доказательства о врожденных лимфоидных клетках типа 2 (ILC-2) как первичных регуляторах иммунного ответа 2-го типа. ILC-2 экспрессируют основной фактор транскрипции GATA 3, который, в свою очередь, регулирует выработку цитокинов 2-го типа. Таким образом, к биомаркерам Т2-эндотипа относят эозинофилию, высокий уровень интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в крови и мокроте, наличие ILC2 в крови и тканях дыхательных путей, высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) Е в крови, повышенный уровень фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO), хороший ответ на ингаляционный кортикостероид (ИКС) и биологическую терапию [11, 15].

НеТ2-эндотип не определен однозначно, это эндотип без признаков Т2-воспаления: отсутствует эозинофилия, чаще регистрируются тяжелые симптомы болезни и невосприимчивость к ИКС, а в иммунный ответ вовлечены ИЛ-6, ИЛ-1b, ИЛ-8 и ИЛ-17A [16, 17].

Наряду с эндотипами при БА выделяют четыре «воспалительных» фенотипа: эозинофильный (ЭА), нейтрофильный (НА), смешанный гранулоцитарный (СГА) и малогранулоцитарный (МА). Золотым стандартом диагностики фенотипов являются результаты исследования индуцированной мокроты больных [18].

В работе А. Plavsis и соавт. на основании исследования индуцированной мокроты у 80 пациентов, 17 из которых получали биологическую терапию, показано, что ЭА и СГА фенотипы встречаются чаще других [19]. В этой же работе представлены характеристики фенотипов на фоне биологической терапии и без нее. Так, пациенты с НА характеризуются наиболее высоким уровнем ИЛ-8 по сравнению с пациентами с ЭА, СГА и МА ($p = 0,002$; $p = 0,031$; $p = 0,021$ соответственно).

Больные с ЭА отличаются достоверно более высоким содержанием ИЛ-17А в крови по сравнению с другими ($p = 0,004$). На фоне биологической терапии у этих пациентов регистрируется более низкий уровень ИЛ-5 по сравнению больными без лечения ($p = 0,043$).

Пациенты со СГА после таргетной терапии характеризуются более низким количеством лимфоцитов и нейтрофилов, чем до лечения ($p = 0,003$). Напротив, показатели ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-8 после лечения имеют более высокий уровень, чем до него ($p = 0,012$; $p = 0,032$; $p = 0,038$ соответственно).

Отсутствие снижения некоторых показателей воспаления на фоне таргетной терапии при СГА в данном исследовании, согласно комментарию автора, свидетельствует о необходимости поиска другой биологической мишени у таких пациентов.

БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ

Использование биологических маркеров для выбора таргетных препаратов в зависимости от характера воспаления (фенотипа и (или) эндотипа БА) значительно расширило возможности достижения контроля над симптомами БА. Наряду с этим эффективность лечения тяжелой БА все еще остается терапевтической проблемой. Поэтому поиск биомедицины для лечения тяжелой БА является актуальной исследовательской и клинической задачей [11–15].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о возможном расширении перечня новых биомедицинских, а также биомаркеров уже известных биомедицинских. В частности, обсуждаются [11,

12, 20] эозинофилпероксидаза (ЭП) в дыхательных путях (мокроте) [12–21], эозинофильный катионный белок (ЭКБ), эозинофильный нейротоксин (ЭН) [11], конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), метаболиты мочи, микроРНК, кристаллы Шарко – Лейдена, дипептидилпептидаза, остеопонтин [11, 12, 21].

В целом анализ биомаркеров регулярно обновляется в публикациях. В данной статье остановимся на тех, которые справедливы для тяжелой БА.

1. Биомаркеры крови и (или) сыворотки.

1.1. Эозинофилия.

Эозинофилы играют ключевую роль в развитии БА Т2-типа [22–24]. В настоящее время определение количества эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера БА и при выборе таргетной терапии. Наиболее важными в контексте воспаления являются активированные эозинофилы, они высвобождают медиаторы, которые повреждают эпителий бронхов, вызывают гиперпродукцию слизи, отек и бронхоспазм, что приводит к частым обострениям у пациентов [25].

1.2. Эозинофильный нейротоксин и эозинофильный катионный белок.

В работе Т. Tsuda и соавт. опубликованы результаты исследования ЭН и ЭКБ. Показано, что их уровень повышается после активации эозинофилов цитокинами (включая ИЛ-5, ИЛ-1в и ИЛ-33), причем уровень ЭН в сыворотке крови у больных тяжелой БА достоверно более высокий [11, 12, 20, 26, 27]. Вероятно, определение уровня ЭН в сыворотке крови может помочь в оценке тяжести болезни [12].

1.3. Эозинофильная пероксидаза.

Эозинофилы обладают уникальным набором ферментов, которые позволяют им вырабатывать реактивные окислители, повреждающие респираторный тракт [13]. Одним из таких окислителей является ЭП, уровень которой оказался выше у пациентов с тяжелой БА, чем в группе контроля. Предлагается использовать ЭП в качестве биомаркера эозинофильного воспаления при тяжелой БА ЭА [14, 15, 28].

1.4. Периостин.

Периостин – матрикс-целлюлярный белок, который продуцируется эпителиоцитами и фибробластами в ответ на стимуляцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Ассоциация уровня периостина с эозинофильным воспалением дыхательных путей была показана в большом количестве исследований. Связь уровня периостина с показателями функции легких и характеристикой БА (степень тяжести, частота обострений) указывает на потенциальную применимость этого биомаркера для выявления больных тяжелой формой болезни [15, 28–33]. Однако имеются ограничения использования периостина в качестве про-

гностического биомаркера у детей, в связи с ростом костей и его высоким содержанием постоянно [34].

2. Биомаркеры мокроты.

Количество эозинофилов в мокроте отражает степень воспаления в дыхательных путях и, следовательно, является чувствительным и специфичным неинвазивным диагностическим биомаркером [35–38], который используется в качестве золотого стандарта диагностики фенотипов БА [39]. Эозинофильный «воспалительный» фенотип является наиболее распространенным. Он диагностируется при обнаружении 3% и более эозинофилов в мокроте.

Нормализация эозинофилов мокроты ассоциируется с лучшим контролем БА, снижением числа госпитализаций и обострений

4. Конденсат выдыхаемого воздуха.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой неинвазивный метод исследования дыхательных путей. У взрослых больных БА концентрация ионов водорода в выдыхаемом воздухе, продуктов распада оксида азота, перекиси водорода и 8-изопростаноидов повышена и связана с более низкими показателями функции легких по сравнению со здоровыми людьми [40]. В последнее время растет интерес к проведению метаболомного анализа КВВ [41–51].

5. Биомаркеры мочи.

Состав метаболитов мочи значительно меняется в разные периоды БА. Результаты исследований указывают на увеличение содержания алканов, альдегидов и аминокислот в моче при обострении [41]. Наиболее изученным метаболитом является аминокислота бромтирозин, высокий уровень которой ассоциирован с ЭА БА. В работе А. Tiotiu и соавт. показано, что ее содержание снижается во время приема ГКС при тяжелой БА, в связи с чем автор предлагает использовать бромтирозин в качестве биомаркера ответа на лечение стероидами [42–44].

6. ОМИКСные технологии

На основании анализа транскриптома мокроты у больных БА выделяют три кластера, ассоциированных с транскриптомом (ТАС). ТАС1 ассоциирован с Т2-эндотипом и характеризуется эозинофилией, высоким уровнем ИЛ -13 и ILC2. ТАС2 и ТАС3 не связаны с Т2-эндотипом. ТАС2 отличается высоким уровнем INF γ , TNF α , а также повышенной экспрессией генов *NLRP3*, каспазы-1 и IL-1b в макрофагах мокроты у пациентов с БА. ТАС3 характеризуется повышенной экспрессией генов, связанных с малогранулоцитарным воспалением [45–49].

7. МикроРНК.

МикроРНК представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК (19–24 нук-

клеотида), которые, комплементарно связываясь с 3'-нетранслируемым концом матричной РНК, могут препятствовать реализации функции того или иного гена. Недавние исследования показали, что miR-28-3p, -16-2-3p, -210-3p, -185, -125b, -338-3p и -125b являются маркерами тяжелой БА [50–52]. МикроРНК также могут быть использованы для прогнозирования ответа на таргетную терапию. Так, в исследовании J.A. Cañas и соавт. показано, что miR-1246, miR-5100 и miR-338-3p являются потенциальными биомаркерами для прогнозирования ответа на бенрализумаб [53]. В исследовании M. Gil-Martínez и соавт. [54], в котором изучалось изменение экспрессии микроРНК у пациентов с тяжелой БА в зависимости от терапии системными ГКС, были обнаружены значительные различия в экспрессии восьми микроРНК: hsa-miR-148b-3p, -221-5p, -618, -941, -769-5p, -144-3p, -144-5p и -451a (первые пять определялись в сыворотке крови, последние три – в легочной ткани). Профилирование микроРНК может быть использовано для поиска новых биомаркеров тяжелой БА и прогноза эффективности биологической терапии [51].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Стратегия современной терапии БА основана на достижении и поддержании контроля над симптомами болезни и снижении риска обострений. С этой целью используется ступенчатый подход, предполагающий возможность увеличения или уменьшения объема терапии у пациента. Для достижения контроля над тяжелыми симптомами БА в настоящее время используют генно-инженерные биологические препараты.

Согласно клиническим рекомендациям 2024 г., для лечения больных тяжелой БА применяют моноклональные антитела против цитокинов T2: омализумаб – моноклональное тело против IgE, меполизумаб и реслизумаб – против ИЛ-5, бенрализумаб – против рецептора к ИЛ-5, дупилумаб – против ИЛ-4Rα, а тезепелумаб – моноклональное тело против тимического стромального лимфопоэтина [55, 56].

Несмотря на очевидный клинический эффект у больных тяжелой БА, принимающих биологические препараты, остаются открытыми вопросы, касающиеся недостаточности биомаркеров для выбора и прогноза эффективности биологической терапии, изменчивости фенотипа в процессе естественного течения болезни. У части пациентов отсутствует ассоциация между клиническим эффектом и позитивной динамикой биомаркеров [8, 57–62].

Публикации последних лет содержат большое число исследований, посвященных анализу биомар-

керов и их пригодности для использования в процессе биологической терапии БА [8, 57–63].

Так, в ретроспективном исследовании M. Lampalo и соавт. сравнивали эффект от терапии омализумабом, реслизумабом, бенрализумабом, меполизумабом у больных тяжелой БА ($n = 74$). Пациенты наблюдались в течение 24 мес. Ответ на терапию оценивали с помощью теста контроля астмы (АСТ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), FeNO, количества эозинофилов и IgE в крови, числа обострений и потребности в ГКС. Результаты показали, что лечение как анти-IgE, так и анти-ИЛ-5-моноклональными антителами позволяет снизить частоту обострений, объем терапии ГКС и повысить показатели АСТ. При этом авторы указывают на недостаточность информации о динамике воспаления на фоне примененной терапии и связывают это с отсутствием прогностических биомаркеров индивидуального ответа на лечение [57].

N. Contreras и соавт. опубликовали результаты 18-месячного наблюдения взрослых больных тяжелой БА ($n = 67$) на фоне лечения омализумабом ($n = 20$) и меполизумабом ($n = 36$). Клинический эффект подтвержден повышением показателей АСТ и ОФВ1 после терапии, снижением количества эозинофилов в крови и частоты обострений. Методами протеомного и метаболомного анализа выявлена группа метаболитов (арахидоновая, олеиновая, пальмитолеиновая, молочная кислоты, пропионилкарнитин, билирубин, CCL11 и TNFSF10), продемонстрировавших изменения показателей в ответ на терапию только меполизумабом, причем в ассоциации с клиническим улучшением. Данные результаты указывают на различное влияние омализумаба и меполизумаба на метаболомную кинетику воспаления при тяжелой БА. Таким образом, исследование подтверждает необходимость поиска множества биомаркеров воспаления для биологической терапии БА [58].

R. Djukanović и соавт. провели одномоментное открытое исследование, где в течение 16 нед оценивали клиническую эффективность омализумаба у больных тяжелой БА ($n = 216$). При помощи омиксных технологии у больных исследовали 1408 показателей ряда эйкозаноидов и летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, белков в мокроте и моче. В результате применения ковариационных или квантильных регрессионных моделей авторы установили перечень биомаркеров летучих органических соединений и липидов крови, использование которых способно предсказать снижение частоты обострений более чем на 50% при лечении омализумабом ($p < 0,05$). Включение в регрессионную мо-

дель таких маркеров, как количество эозинофилов крови и мокроты, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и сывороточного IgE, не подтвердило их прогностическую ценность в данном исследовании [60].

Поиск биомаркеров для адекватного назначения терапии при тяжелой БА проводят, используя геномные технологии. Так, согласно результатам 12-месячного ретроспективного обсервационного когортного исследования, включающего больных тяжелой ЭА БА ($n = 72$), установлено, что после лечения меполизумабом и бенрализумабом снижались объем терапии ГКС, частота обострений и повысился уровень ОФВ1. Установлена ассоциация аллелей ZNF415 rs1054485-T, IL1RL1 rs1420101-T, FCER1B rs569108-AA с тяжелой БА.

При этом у носителей аллеля ZNF415 rs1054485-T по окончании лечения меполизумабом зарегистрировано снижение частоты обострений ($p = 0,042$), а у носителей аллеля IL1RL1 rs1420101-T – повышение уровня ОФВ1 ($p = 0,023$). Применение бенрализумаба привело к снижению числа обострений у пациентов – носителей аллелей ZNF415 rs1054485-T ($p = 0,073$) и FCER1B rs569108-AA ($p = 0,050$) [61].

Публикация S. Narada и соавт. посвящена исследованию динамики однонуклеотидных полиморфизмов при использовании бенрализумаба у больных тяжелой БА ($n = 72$). Результаты работы свидетельствуют, что после 12 мес лечения бенрализумабом у больных получена позитивная клиническая динамика: повысился уровень ОФВ1, снижались объем терапии ГКС и частота обострений, снизилась экспрессия ключевых генов, участвующих в воспалении неТ2 (IL-8, IL-17RA, CXCR1 и CXCR2). Важным выводом работы является то, что бенрализумаб влияет на Т2- и неТ2-эндотипы БА. Однако для подтверждения роли фармакогенетики для поиска прогностических биомаркеров тяжелой БА необходимы дальнейшие исследования в этой области [62].

Биологическая терапия широко используется при тяжелой БА в детской практике, хотя перечень препаратов для детей имеет возрастные ограничения. Согласно клиническим рекомендациям 2024 г., такие препараты, как омализумаб и меполизумаб, разрешены с 6 лет, дупилумаб – с 12 лет, реслизумаб и бенрализумаб – с 18 лет [8].

Учитывая дефицит исследований по изучению прогностических биомаркеров у детей, в настоящий момент оценка эффективности биологической терапии в детской когорте затруднена [8, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологическая терапия является дорогостоящей стратегией лечения, поэтому существует большой спрос на персонализированные подходы при назна-

чении таргетной терапии при БА. В связи с этим необходимы новые данные о прогностических биомаркерах и биомаркерах болезни, которые являются важной частью научного поиска в пульмонологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tan T., Yang F., Wang Z., Gao F., Sun L. Mediated Mendelian randomization analysis to determine the role of immune cells in regulating the effects of plasma metabolites on childhood asthma. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(30):e38957. DOI: 10.1097/MD.00000000000038957.
2. Kelly A., Lavender P. Epigenetic approaches to identifying asthma endotype. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024;16(2):130–141. DOI: 10.4168/aa.2024.16.2.130.
3. Komlósi Z.I., van de Veen W., Kovács N., Szűcs G., Sokolowska M., O'Mahony L. et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022;85:100995. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100995.
4. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytokines of asthma. *Immunity*. 2019;50:975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
5. Rogers L., Jesenak M., Bjermer L., Hanania N.A., Seys S.F., Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023;218:107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
6. Jackson D.J., Heaney L.G., Humbert M., Kent B.D., Shavit A., Hiljemark L. et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403(10423):271–281. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02284-5.
7. Wenzel S.E. Severe Adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021;203(7):809–821. DOI: 10.1164/rccm.202009-3631CI.
8. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.08.2024 № 37). М., 2024:60–65.
9. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K., Bakirtas A., Bjermer L., Custovic A. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
10. Levy M.L., Bacharier L.B., Bateman E., Boulet L.P., Brightling C., Buhl R. et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023;33(1):7. DOI: 10.1038/s41533-023-00330-1.
11. Malinovschi A., Rydell N., Fujisawa T., Borres M.P., Kim C.K. Clinical potential of eosinophil-derived neurotoxin in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023;11(3):750–761. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
12. Laidlaw T.M., Menzies-Gow A., Caveney S., Han J.K., Martin N., Israel E. et al. Tezepelumab efficacy in patients with severe, uncontrolled Asthma with comorbid nasal polyps in NAVIGATOR. *J. Asthma Allergy*. 2023;16:915–932. DOI: 10.2147/JAA.S413064.
13. Van Hulst G., Bureau F., Desmet C.J. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: endotypes or plasticity? *Int. J.*

- Mol. Sci.* 2021;22(18):10150. DOI: 10.3390/ijms221810150.
14. Ali M.M., Wolfe M.G., Mukherjee M., Radford K., Patel Z., White D. et al. A sputum bioassay for airway eosinophilia using an eosinophil peroxidase aptamer. *Sci. Rep.* 2022;12:22476. DOI: 10.1038/s41598-022-26949-7.
 15. Tang M., Charbit A.R., Johansson M.W., Jarjour N.N., Denlinger L.C., Raymond W.W. et al. National heart lung and blood institute severe Asthma Research Program Utility of eosinophil peroxidase as a biomarker of eosinophilic inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024;154(3):580–591.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.03.023.
 16. Agache I., Eguiluz-Gracia I., Cojanu C., Laculiceanu A., Del Giacco S., Zemelka-Wiacek M. et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy.* 2021;76(11):3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054.
 17. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S. et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Med. J.* 2022;135(10):1141–1155. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001990.
 18. Pérez de Llano L., Dacal Rivas D., Blanco Cid N., Martín Robles I. Phenotype-guided asthma therapy: an alternative approach to guidelines. *J. Asthma Allergy.* 2021;14:207–217. DOI: 10.2147/JAA.S266999.
 19. Plavsic A., Bonaci-Nikolic B., Milenkovic B., Miskovic R., Kusic N., Dimitrijevic M. et al. Asthma inflammatory phenotypes: how can we distinguish them? *J. Clin. Med.* 2024;13(2):526. DOI: 10.3390/jcm13020526.
 20. Yang D., Han Z., Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol. Rev.* 2017;280:41–56. DOI: 10.1111/imr.12577.
 21. Amat F., Labbé A. Biomarkers for severe allergic asthma in children: could they be useful to guide disease control and use of omalizumab? *Expert Rev. Respir. Med.* 2018;12(6):475–482. DOI: 10.1080/17476348.2018.1475233.
 22. Longo C., Blais L., Brownell M., Quail J.M., Sadatsafavi M., Forget A. et al. Association between asthma control trajectories in preschoolers and disease remission. *Eur. Respir. J.* 2021;57:2001897. DOI: 10.1183/13993003.01897-2020.
 23. Ogulur I., Pat Y., Ardicli O., Barletta E., Cevhertas L., Fernandez-Santamaria R. et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy.* 2021;76:3659–3686. DOI: 10.1111/all.15089.
 24. Tota M., Lacwik J., Laska J., Sędek Ł., Gomułka K. The role of eosinophil-derived neurotoxin and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of eosinophilic asthma. *Cells.* 2023;12(9):1326. DOI: 10.3390/cells12091326.
 25. Janulaityte I., Januskevicius A., Kalinauskaite-Zukauske V., Palacionyte J., Malakauskas K. Asthmatic eosinophils promote contractility and migration of airway smooth muscle cells and pulmonary fibroblasts *in vitro*. *Cells.* 2021;10(6):1389. DOI: 10.3390/cells10061389.
 26. Tsuda T., Maeda Y., Nishide M., Koyama S., Hayama Y., Nojima S. et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity. *Int. Immunol.* 2019;31:33–40. DOI: 10.1093/intimm/dxy061.
 27. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
 28. Xu L., Huang X., Chen Z., Yang M., Deng J. Eosinophil peroxidase promotes bronchial epithelial cells to secrete asthma-related factors and induces the early stage of airway remodeling. *Clin. Immunol.* 2024;263:110228. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110228.
 29. Tony S.R., Haque N., Siddique A.E., Khatun M., Rahman M., Islam Z. et al. Elevated serum periostin levels among arsenic-exposed individuals and their associations with the features of asthma. *Chemosphere.* 2022;298:134277. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134277.
 30. Baldo D.C., Romaldini J.G., Pizzichini M.M.M., Cançado J.E.D., Dellavance A., Stirbulov R. Periostin as an important biomarker of inflammatory phenotype T2 in Brazilian asthma patients. *J. Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20220040. DOI: 10.36416/18063756/e20220040.
 31. Takahashi K., Meguro K., Kawashima H., Kashiwakuma D., Kagami S.I., Ohta S. et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J. Asthma.* 2019;56(3):236–243. DOI: 10.1080/02770903.2018.1455855.
 32. Panettieri R.A. Jr., Sjöbring U., Péterffy A., Wessman P., Bowen K., Piper E. et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir. Med.* 2018;6(7):511–525. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X.
 33. Ono J., Takai M., Kamei A., Ohta S., Nair P., Izuhara K. et al. A novel assay for improved detection of sputum periostin in patients with asthma. *PloS One.* 2023;18(2):e0281356. DOI: 10.1371/journal.pone.0281356.
 34. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., Vaidya P.C., Verma Attri S. Serum periostin level in children with bronchial asthma. *Indian. J. Pediatr.* 2023;90(5):438–442. DOI: 10.1007/s12098-022-04282-1.
 35. Макаревич А.Э. Клинические аспекты тяжелой бронхиальной астмы. *Лечебное дело.* 2023;3(86):7–23.
 36. Чулков В.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Использование в клинической практике метода индуцированной мокроты у пациентов с бронхиальной астмой. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(5–2):42–55. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.5.
 37. Gonem S., Berair R., Singapuri A., Hartley R., Laurençin M.F.M., Bacher G. et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: A single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2016;4:699–707. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30179-5.
 38. Nair P., O'Byrne P.M. The interleukin-13 paradox in asthma: Effective biology, ineffective biologicals. *Eur. Respir. J.* 2019;53(2):1802250. DOI: 10.1183/13993003.02250-2018.
 39. Hanania N.A., Noonan M., Corren J., Korenblat P., Zheng Y., Fischer S.K. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: Pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* 2015;70:748–756. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2014-206719.
 40. Aldakheel F.M., Thomas P.S., Bourke J.E., Matheson M.C., Dharmage S.C., Lowe A.J. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath con-

- densate: a systematic review. *Allergy*. 2016;71(6):741–757. DOI: 10.1111/all.12865.
41. Van Veen I.H., Ten Brinke A., Sterk P.J., Sont J.K., Gauw S.A., Rabe K.F. et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 2008;32(2):344–349. DOI: 10.1183/09031936.00135907.
 42. Van Veen I.H., Ten Brinke A., Sterk P.J., Sont J.K., Gauw S.A., Rabe K.F. et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(11):1102–1108. DOI: 10.1164/rccm.201204-0587OC.
 43. Loureiro C.C., Duarte I.F., Gomes J., Carrola J., Barros A.S., Gil A.M. et al. Urinary metabolomic changes as a predictive biomarker of asthma exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(1):261–3.e1–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.004.
 44. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018;4:10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
 45. Cowan D.C., Taylor D.R., Peterson L.E., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A. et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(4):877–883.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.026.
 46. Chung K.F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24(1):4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
 47. Papi A., Saetta M., Fabbri L. Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? *Eur. Respir. J.* 2017;49(2):1700053. DOI: 10.1183/13993003.00053-2017.
 48. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G., Scott R.J., Gibson P.G. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(1):153–160, 160.e1–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.024.
 49. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
 50. Bartel D.P. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136:215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
 51. Kyaly M.A., Sanchez-Elsner T., He P., Sones C.L., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J. Circulating miRNAs-A potential tool to identify severe asthma risk? *Clin. Transl. Allergy*. 2021;11(4):e12040. DOI: 10.1002/cla2.12040.
 52. Atashbaste M., Mortaz E., Mahdavian S.A., Jamaati H., Allameh A. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021;17(1):51. DOI: 10.1186/s13223-021-00556-z.
 53. Cañas J.A., Valverde-Monge M., Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Gil-Martínez M., García-Latorre R. et al. Serum microRNAs as tool to predict early response to Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J. Pers. Med.* 2021;11(2):76. DOI: 10.3390/jpm11020076.
 54. Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., Rodrigo-Muñoz J.M., Lendínez M.Á., Núñez-Moreno G., de la Fuente L. et al. Analysis of differentially expressed microRNAs in serum and lung tissues from individuals with severe asthma treated with oral glucocorticoids. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1611. DOI: 10.3390/ijms24021611.
 55. Heffler E., Allegra A., Pioggia G., Picardi G., Musolino C., Gangemi S. MicroRNA profiling in asthma: potential biomarkers and therapeutic targets. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;57(6):642–650. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0231TR.
 56. Lacedonia D., Palladino G.P., Foschino-Barbaro M.P., Scioscia G., Carpagnano G.E. Expression profiling of miRNA-145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthma-COPD overlap syndrome phenotype. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:1811–1817. DOI: 10.2147/COPD.S130616.
 57. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of biologics in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199(4):433–445. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944CI.
 58. Lampalo M., Štajduhar A., Rnjak D., Safić Stanić H., Popović-Grle S. Effectiveness of biological therapy in severe asthma: a retrospective real-world study. *Croat. Med. J.* 2025;66(1):3–12. DOI: 10.3325/cmj.2025.66.3.
 59. Contreras N., Escolar-Peña A., Delgado-Dolset M.I., Fernández P., Obeso D., Izquierdo E. et al. Multiomic integration analysis for monitoring severe asthma treated with mepolizumab or omalizumab. *Allergy*. 2025;80(7):1899–1911. DOI: 10.1111/all.16434.
 60. Djukanović R., Brinkman P., Kolmert J., Gomez C., Schofield J. et al. Biomarker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic Omalizumab in Severe Asthma in Adults: Results of the SoMOSA Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024;210(3):288–297. DOI: 10.1164/rccm.202310-1730OC.
 61. Rojo-Tolosa S., Sánchez-Martínez J.A., Caballero-Vázquez A., Pineda-Lancheros L.E., González-Gutiérrez M.V., Pérez-Ramírez C. et al. Single nucleotide polymorphisms as biomarkers of mepolizumab and benralizumab treatment response in severe eosinophilic asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(15):8139. DOI: 10.3390/ijms25158139.
 62. Harada S., Sasano H., Ueda S., Sandhu Y., Abe S., Tanabe Y. et al. Skin surface lipid-RNA profile obtained from patients with severe asthma after benralizumab treatment. *J. Asthma Allergy*. 2024;17:1103–1113. DOI: 10.2147/JAA.S490832.
 63. Hillson K., Saglani S., Bush A. The new biologic drugs: which children with asthma should get what? *Pediatr. Pulmonol.* 2024;59(12):3057–3074. DOI: 10.1002/ppul.27218.

Информация об авторах

Юдина Екатерина Олеговна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, врач-педиатр, СибГМУ, г. Томск, yudina.eo@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1761-553X>

Мелентьева Анастасия Павловна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, anastasiaymelenteva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5600-5760>

Шевелев Иван Юрьевич – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, shevelev.iy@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0001-3040-2647>

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, edu@tomsk.gov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе и последипломной подготовке, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

(✉) **Мелентьева Анастасия Павловна**, anastasiymelenteva@gmail.com

Поступила в редакцию 17.07.2025;
одобрена после рецензирования 18.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025