

PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA AND MODERN CHOICE OF THERAPY

Republic of Uzbekistan Ferghana medical institute of public health,
Ferghana department of therapeutic sciences
Mamadjanov Rustam Ergashevich

ABSTRACT

Bronchial asthma (BA), being one of the most common chronic diseases of humans, is characterized by a high heterogeneity of clinical forms and variability of the course. The heterogeneity of BA manifests itself in varying degrees of bronchial obstruction severity, varying frequency of exacerbations, varying responses to bronchodilators and long-term control drugs, in particular, inhaled glucocorticosteroids. Modern management of BA requires a thorough analysis of the factors responsible for the progression of the disease and the development of exacerbations, as well as the development of targeted therapy for BA, taking into account the clinical and biological phenotypes of the disease. However, even now, in most patients with asthma, therapy can be conducted taking into account the phenotype of the disease, which is an important task of a specialist physician.

Keywords: bronchial asthma, bronchial asthma phenotypes, inhaled glucocorticosteroids.

ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЫБОР ТЕРАПИИ

Республика Узбекистан медицинский институт общественного здоровья
г. Фергана Кафедра наук терапевтического направления (ВОП)
Мамаджанов Рустам Эргашевич

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма (БА), являясь одним из самых распространенных хронических заболеваний человека, характеризуется большой гетерогенностью клинических форм и вариабельностью течения.

Гетерогенность БА проявляется в разной степени выраженности бронхиальной обструкции, разной частоте обострений, разным ответе на бронходилататоры и препараты для длительного контроля, в частности ингаляционные глюкокортикостероиды. Современное ведение БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработки целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. Однако уже в настоящее время у большинства пациентов с БА можно проводить терапию с учетом фенотипа заболевания, определение которого является важной задачей врача-специалиста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, ингаляционные глюкокортикостероиды.

BRONXIAL ASTMA FENOTIPLARI VA ZAMONAVIY TERAPIYA TANLOVI

**O‘zbekiston Respublikasi Farg‘ona shahri jamoat salomatligi tibbiyot
instituti Terapiya yo‘nalishdagi fanlar kafedrasida (UASh)**

Mamadjanov Rustam Ergashevich

ANNOTATSIYA

Bronxial astma (BA) odamning eng keng tarqalgan surunkali kasalliklaridan biri bo‘lib, klinik shakllarining katta geterogenligi va kechishining o‘zgaruvchanligi bilan ajralib turadi. Bronxial astmaning geterogenligi bronxial obstruksiyaning turli darajada namoyon bo‘lishi, turli xil qo‘zish chastotasi, bronxodilatatorlar va uzoq muddatli nazorat uchun preparatlarga, xususan, ingalyatsion glyukokortikosteroidlarga turli xil javoblarda namoyon bo‘ladi. BAni zamonaviy davolash kasallikning rivojlanishi va zo‘rayishining rivojlanishi uchun mas‘ul bo‘lgan omillarni chuqur tahlil qilishni, shuningdek, kasallikning klinik va biologik fenotiplarini hisobga olgan holda BAning maqsadli terapiyasini ishlab chiqishni talab qiladi. Biroq, hozirgi vaqtda BA bilan og‘rigan bemorlarning

aksariyatida kasallikning fenotipini hisobga olgan holda terapiya o'tkazish mumkin, uni aniqlash mutaxassis shifokorning muhim vazifasidir.

Kalit so'zlar: bronxial astma, bronxial astma fenotiplari, ingalyatsion glyukokortikosteroidlar.

Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Термин “фенотип”, а также такие термины, как “ген”, “генотип”, были предложены одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансенем в 1909 г. Понятие “фенотип” распространяется на любые признаки организма, начиная от первичных продуктов действия генов – молекул РНК и полипептидов и кончая особенностями внешнего строения, физиологических и патологических процессов (в том числе заболеваний), поведения и т.д. По сути, у каждого пациента может быть свой собственный специфический фенотип БА, но выделение “фенотипа БА” подразумевает наличие группы или подгруппы больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания.

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, ибо персонализированная медицина, в эпоху которой мы вступили, не предполагает создания отдельного лекарственного препарата, или метода диагностики, или способа профилактики для каждого отдельного пациента, но требует отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов БА), в наибольшей степени отвечающих на данный препарат, или метод диагностики, или способ профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики.

Фенотипы и эндотипы БА

Довольно давно стало понятно, что БА гетерогенное заболевание, и это не могло не найти отражения в ее классификациях. В начале XX века

Г.М. Rackemann предложил выделять экзогенную и эндогенную БА, основываясь на этиологической концепции, которая и в настоящее время используется для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической БА [1]. В конце 1970-х годов М. Turner-Warwick выделил подгруппы пациентов с БА, основываясь на концепции функциональных нарушений: “хрупкая астма” (“brittle asthma”), “необратимая астма” (“irreversible asthma”) и “астма с выраженным утренним снижением легочной функции” (“the morning dipper”) [2]. Однако наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА подошел Г.Б. Федосеев, который еще в 1982 г. представил клинико-патогенетические варианты БА и стратегию терапии заболевания с учетом этих вариантов [3]:

- атопический;
- инфекционно-зависимый;
- аутоиммунный;
- дисгормональный;
- дизовариальный;
- с выраженным адренергическим дисбалансом;
- холинергический;
- нервно-психический;
- аспириновая БА;
- БА физического усилия.

Если мы рассмотрим одну из современных авторских классификаций фенотипов БА, предложенную американским профессором S. Wenzel, то увидим, во-первых, что многие клинико-патогенетические варианты БА, предложенные Г.Б. Федосеевым, находят свое место и сейчас, а во-вторых, что большинство фенотипов БА в настоящее время определяют в рутинной клинической практике (табл. 1).

Таблица 1. Классификация фенотипов БА

Фенотипы, определяемые клиническими/физиологическими признаками	Фенотипы, определяемые триггерами	Фенотипы, определяемые типом воспаления
<ul style="list-style-type: none"> • Тяжесть заболевания • Частота обострений • Наличие персистенции обструкции дыхательных путей • Возраст начала БА • Ответ на терапию 	<ul style="list-style-type: none"> • АСК и другие НПВП • Аллергены • Профессиональные аллергены и раздражители • Половые гормоны • Физические нагрузки 	<ul style="list-style-type: none"> • Эозинофильное • Нейтрофильное • Малогранулоцитарное
Обозначения: АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.		

Так, например, фенотипы интермиттирующей, легкой, средней и тяжелой персистирующей БА выделяют на основании выраженности и частоты симптомов, нарушений функции легких, объема требуемой терапии и ограничения активности пациента. Не менее важным и, самое главное, доступным является определение этиологических фенотипов БА. В соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии), БА, опосредованную иммунологическими механизмами, следует называть аллергической [5].

Если доказано участие IgE-антител в формировании БА, то следует обозначать ее как IgE-опосредованную аллергическую БА или, с определенным допущением, как атопическую БА (“атопия” более строгое понятие, подразумевающее прежде всего генетическую предрасположенность к синтезу IgE-антител). Бронхиальная астма, основу патогенеза которой не составляют IgE-антитела, является не-IgE-обусловленной или неатопической.

Объективными различиями указанных фенотипов БА (атопической и неатопической) являются положительные кожные пробы с аллергенами и связь клинических симптомов атопической БА с контактами с этими аллергенами. Примером неаллергической БА служит аспириновая БА, основу патогенеза которой составляет неаллергическая неиммунная непереносимость ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приводящая к нарушению

нормального обмена арахидоновой кислоты и избыточному образованию цистеиниловых лейкотриенов. Еще один этиологический фенотип – профессиональная БА, которая в большинстве случаев относится к IgE-опосредованной аллергической БА, ибо большинство профессиональных сенсibilизаторов являются аллергенами, способными вызывать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой, являются ирритантами (соли никеля, платины, изоцианаты, формальдегид и др.) и могут вызывать развитие бронхиальной гиперреактивности и формирование БА, индуцированной ирритантами.

В табл. 2 приведена характеристика основных этиологических фенотипов БА.

Таблица 2. Сравнительная характеристика этиологических фенотипов атопической, неатопической и аспириновой БА

Основные характеристики	Атопическая БА	Неатопическая БА	Аспириновая БА
Возраст начала	Детство/юношество	Чаще после 40 лет	20-40 лет (женщины)
Семейный анамнез атопии	+	-	-
Другие проявления атопии	+	-	-
Ринит	+	+/-	-
Полипозный риносинусит	-	-	+
Непереносимость АСК/НПВП	-	-	+
Кожные тесты с аллергенами	+	-	-
Общий IgE	повышен	норма	норма
Антигенспецифический IgE	+	-	-
Эффективность элиминации триггера	+	-	-
Эффективность ИГКС	+	+	+
Эффективность антилейкотриеновых препаратов	+	+/-	+
Эффективность АСИТ	+	-	-

Эффективность анти- IgE-антител	+	?	-
Обозначения: АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды			

Фенотипы, определяемые типом воспаления, отражают преимущественный тип клеток, вовлеченных в это воспаление. При исследованиях методом индуцированной мокроты у взрослых больных БА с наибольшим постоянством выявляются два типа воспаления – эозинофильное и незозинофильное. По данным некоторых исследований, предлагается выделять 4 типа воспаления при БА: эозинофильное (эозинофилы >3% в индуцированной мокроте), нейтрофильное (нейтрофилы >61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [6]. Эозинофильная БА наиболее известный фенотип. Существует множество исследований, в которых обнаруживался преимущественно эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях по крайней мере у половины больных БА. Вместе с тем ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) эффективно подавляют эозинофилию мокроты, что может существенно искажать результаты исследований. Эозинофильное воспаление определяется у больных атопической, не атопической, аспириновой и профессиональной БА, т.е. этиологический триггер, по-видимому, по крайней мере у взрослых, не определяет тип воспаления при БА [7, 8]. Персистирующее эозинофильное воспаление выявляют у больных тяжелой БА, и его наличие тесно связано с риском тяжелых обострений БА [9, 10]. Еще более значимым является определение типа воспаления при БА в качестве ориентира для выбора терапии. Другой биологический фенотип БА характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением. Этот тип воспаления нередко находят при аутопсии у пациентов, умерших в результате тяжелого обострения БА [4]. Механизм нейтрофильного воспаления до конца не ясен, предполагают, что оно может развиваться в слизистой дыхательных путей

в ответ на воздействие сигаретного дыма, аэрополлютантов, профессиональных сенсibilизаторов (особенно мелких корпускулярных частиц или изоцианатов), вирусов и бактерий. Нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8), нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9, последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [11, 12]. Активация этих энзимов может модифицировать структуру дыхательных путей и обуславливать прогрессирующее снижение функции легких. В любом случае, нейтрофильное воспаление при БА связано со значительным уменьшением ответа на терапию ИГКС и пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) [13, 14]. Кроме того, сама терапия высокими дозами ГКС, прежде всего системных, может приводить к девиации воспаления в сторону преобладания нейтрофильного типа, так как ГКС способны тормозить апоптоз нейтрофилов, что было показано в исследовании *in vitro* [15, 16]. В настоящее время не определен маркер нейтрофильного воспаления при БА, который мог бы служить критерием эффективности терапии, в отличие от эозинофильного биофенотипа БА, при котором уровень эозинофилов в индуцированной мокроте и концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе могут служить неинвазивными биомаркерами интенсивности воспаления в нижних дыхательных путях и эффективности проводимой терапии [17]. Малогранулоцитарный биофенотип БА наименее изучен. Он характеризуется отсутствием значимого количества воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы и лимфоциты, в дыхательных путях у больных БА. Существует несколько предположений относительно этого биофенотипа БА. Возможно, это просто результат отсутствия воспалительных клеток в биопсийном материале, в таком случае это “псевдомалогранулоцитарный биофенотип”, а может быть, это нетрадиционное воспаление, которое формируется путем активации

резидентных клеток: тучных, эпителиальных и гладкомышечных [4]. Не исключено, что малогранулоцитарный тип воспаления может быть транзиторным [18]. Не существует биомаркера этого фенотипа, его выявляют методом исключения эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления БА. Однако традиционный подход к определению фенотипа БА с помощью классификации на основании клинических, функциональных, воспалительных, этиологических параметров позволяет учесть лишь один параметр, что приводит к односторонней характеристике и, соответственно, к формированию множества фенотипов (см. табл. 1), которые непонятно как соотносятся друг с другом. В последнее время появился другой подход к выделению фенотипов БА, с применением кластерного анализа. В двух первых и наиболее известных исследованиях фенотипов БА с помощью кластерного анализа были выявлены 5 сходных кластеров заболевания среди взрослых пациентов (рис. 1, табл. 3) [19, 20].

Таблица 3. Кластеры БА, выделенные в исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program)

Кластер	Характеристика
1. Легкая аллергическая БА	Раннее начало; 80% женщины; ФВД нормальная; <2 препаратов для контроля; минимальная потребность в ресурсах ЗО; эозинофилы ↓
2. Легкая/среднетяжелая аллергическая БА с обострениями	Наиболее общий кластер; 67% женщины; пограничный ОФВ ₁ , нормальный после использования КДБА; <2 препаратов для контроля; низкая потребность в ресурсах ЗО, иногда курсы системных ГКС; эозинофилы ↓
3. Среднетяжелая/тяжелая БА с поздним началом	Старший возраст, позднее начало; повышенный ИМТ; 71% женщины; редко атопия; среднее снижение ОФВ ₁ с некоторой обратимостью; высокие дозы ИГКС; >3 препаратов для контроля; периодически курсы системных ГКС; эозинофилы ↑
4. Тяжелая переменная аллергическая БА	Молодой возраст, раннее начало; 53% женщины; выраженное снижение ОФВ ₁ с высокой обратимостью; переменное течение с обострениями, требующими системных ГКС; эозинофилы ↑
5. БА с тяжелой фиксированной обструкцией (ХОБЛ-подобная БА)	Пожилой возраст, позднее начало и длительное течение; 63% женщины; редко атопия; выраженное снижение ОФВ ₁ , малообратимое; системные ГКС; часто повышен ИМТ, ГЭРБ; высокая потребность в ресурсах ЗО; нейтрофилы и эозинофилы ↑
Обозначения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЗО – здравоохранение, ИМТ – индекс массы тела, КДБА – короткодействующие β ₂ -агонисты, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФВД – функция внешнего дыхания.	

Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так называемых эндотипов БА, является самой насущной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой [21]. Согласно определению G.P. Anderson, эндотип заболевания – это субтип

болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [22]. Один эндотип БА может включать несколько фенотипов, и специфический фенотип может присутствовать в нескольких эндотипах. Попытка выделения и характеристики эндотипов БА была сделана в консенсусе PRACTALL (PRACTical ALLergy), созданном европейскими и американскими экспертами [23]. Авторы для определения эндотипов выбрали 7 параметров (клинические характеристики, биомаркеры, функция легких, генетические параметры, гистопатология, эпидемиология и ответ на терапию). Каждый эндотип БА должен был удовлетворять по крайней мере 5 из 7 параметров. На основании этих условий было предложено выделять 6 эндотипов БА: аспириновая БА; БА, ассоциированная с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (микозом); аллергическая БА у взрослых; свистящие хрипы у детей с высоким риском БА; поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией; БА лыжников. И хотя в большинстве случаев истинный патобиологический механизм этих эндотипов малопонятен, а некоторые характеристики, предложенные для описания патобиологического механизма, совпадают с характеристиками, присущими фенотипу БА, тем не менее этот подход может в последующем способствовать определению молекулярных основ эндотипов БА и совершенствованию патогенетической терапии.

Таким образом, БА характеризуется гетерогенностью и существованием многих различных фенотипов и эндотипов, некоторые из которых довольно просто определить в реальной клинической практике. К примеру, этиологические фенотипы БА, БА курильщика, БА, ассоциированная с ожирением, фенотип БА с частыми обострениями, как правило, не вызывают особых трудностей верификации, но вместе с тем определяют особенности терапии. Сложнее выявить биофенотипы БА или дифференцировать позднюю БА с малообратимой или фиксированной

обструкцией бронхов от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Такой же сложной задачей является определение одно временного наличия БА и ХОБЛ у одного и того же пациента, так называемого “синдрома сочетания, или перекреста БА–ХОБЛ” (asthma–COPD overlap syndrome).

Возможности терапии с учетом фенотипа БА

Примерами давно и успешно используемых методов фенотипспецифической терапии БА служат элиминационные мероприятия в отношении специфического аллергена(ов) и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которые являются абсолютной прерогативой атопического фенотипа БА. Действительно, АСИТ может быть альтернативой длительной поддерживающей терапии ИГКС у пациентов с легкой персистирующей атопической БА, особенно при сочетании с аллергическим ринитом.

Анти-IgE-терапия (омализумаб, Ксолар) – еще один пример фенотипспецифического лечения. Больные, относящиеся к фенотипу тяжелой атопической БА, составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА, и, по данным анализа W.C. Moore et al., этот фенотип развивается из легкой и среднетяжелой атопической БА [20, 24]. У пациентов, принадлежащих к этому фенотипу тяжелой БА, наблюдается широкий спектр сенсibilизации к аллергенам и, соответственно, кожных проб, высокий уровень IgE в крови и отягощенный семейный анамнез по БА. Именно эта БА является целевым фенотипом для анти IgE-терапии в настоящее время [25]. В обзоре 8 плацебоконтролируемых исследований омализумаба, включавших больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА, отмечалось достоверное снижение частоты обострений и достижение лучшего контроля БА у пациентов, получавших препарат, в сравнении с плацебо [26].

Как известно, ИГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля БА

и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов, но также установлено, что наибольший эффект от лечения ИГКС наблюдается у пациентов с эозинофильной БА [13, 14]. Уменьшение интенсивности эозинофильного воспаления, оцениваемой по проценту эозинофилов в индуцированной мокроте, приводит к сокращению числа обострений БА в 3 раза большему, чем при традиционном (клинико-функциональном) мониторинге терапии БА [9]. Практически все существующие молекулы ИГКС доступны и при меняются в нашей стране: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фуруат. Два последних препарата (циклесонид и мометазона фуруат) являются наиболее современными ИГКС, обладающими высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при персистирующей БА разной степени тяжести [27, 28].

Таким образом, существует несколько фенотипов БА, при которых с большой вероятностью будет иметь место сниженный ответ на монотерапию ИГКС: БА курильщика; БА в сочетании с ожирением; синдром БА–ХОБЛ; поздняя менопаузальная БА у женщин. Для этих пациентов лучшей стратегией длительной терапии БА является назначение комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА или, в качестве альтернативы, ИГКС + антилейкотриеновые препараты (последние представлены на отечественном рынке только антагонистами лейкотриеновых рецепторов). Ингаляционные ГКС и ДДБА обладают спаринговыми эффектами, приводящими к выраженному редуцированию воспаления в дыхательных путях, снижению БГР и, возможно, ремоделирования бронхиальной стенки, уменьшению симптомов и потребности в КДБА, увеличению функции легких, сокращению числа обострений и риска смертельного исхода БА [50]. В итоге комбинации ИГКС и ДДБА позволяют достичь контроля БА у большего количества больных при меньшей дозе ИГКС, улучшают качество жизни и способствуют более высокой приверженности лечению.

Еще один важный фенотип с точки зрения исхода заболевания – БА с частыми обострениями. Частые обострения у больных БА связаны с более выраженным снижением функции легких, а тяжелые обострения, кроме того, с риском смертельного исхода [30, 31].

Выводы:

- Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, проявляющееся различными фенотипами, которые требуют разных подходов к терапии.
- Выявление этиологических фенотипов БА, фенотипов БА курильщика, БА, ассоциированной с ожирением, БА с частыми обострениями, БА с малообратимой или фиксированной персистирующей обструкцией бронхов, как правило, проводится врачами-специалистами и не вызывает особых трудностей.
- Определение фенотипов БА, обусловленных типом воспаления, требует проведения специальных методов исследования, пока малодоступных в реальной клинической практике.
- Аллергенспецифическая иммунотерапия является фенотипспецифическим видом лечения, доказавшим свою эффективность при IgE-обусловленной аллергической БА.
- Анти-IgE-терапия (омализумаб) эффективна при тяжелой IgE-опосредованной аллергической БА.
- Ингаляционные ГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов, но наибольший эффект ИГКС отмечается у пациентов с эозинофильной БА.
- Назначение ИГКС/ДДБА является приоритетной стратегией у пациентов, у которых не удается достигнуть контроля над заболеванием при использовании низких/средних доз ИГКС, а также предпочтительным и первостепенным выбором для больных с фенотипами БА с частыми

обострениями, БА с малообратимой или фиксированной обструкцией бронхов.

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов эффективны в уменьшении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, при аспириновой БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом, БА курильщиков и, возможно, при БА, ассоциированной с ожирением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rackemann F.M. // *Am. J. Med. Sci.* 1921. V. 12. P. 802.
2. Turner-Warwick M. // *Br. J. Dis. Chest.* 1977. V. 71. P. 73.
3. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь. Л., 1982.
4. Wenzel S. // *Lancet.* 2006. V. 368. P. 804.
5. Johansson S.G. et al. // *Allergy.* 2001. V. 56. P. 813.
6. Simpson J.L. et al. // *Respirology.* 2006. V. 11. P. 54.
7. Nasser S.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. V. 153. P. 90.
8. Frew A.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 151. P. 340.
9. Green R.H. et al. // *Lancet.* 2002. V. 360. P. 1715.
10. Jayaram L. et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 483.
11. Simpson J.L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. P. 559.
12. Cundall M. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 112. P. 1064.
13. Green R.H. et al. // *Thorax.* 2002. V. 57. P. 875.
14. Berry M. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 1043.
15. Cox G. // *J. Immunol.* 1995. V. 154. P. 4719.
16. Nguyen L.T. et al. // *Respir. Med.* 2005. V. 99. P. 200.
17. Petsky H.L. et al. // *Thorax.* 2012. V. 67. P. 199.
18. Green R.H., Pavord I. // *Thorax.* 2012. V. 67. P. 665.
19. Haldar P. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. P. 218.
20. Moore W.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 181. P. 315.
21. Wenzel S. // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. V. 42. P. 650.
22. Anderson G.P. // *Lancet.* 2008. V. 372. P. 1107.
23. Lötvall J. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. P. 355.
24. Difficult-to-Treat Severe Asthma / Ed. by K.F.Chung et al. *Eur. Respir. Mon.* 2011. V. 51.
25. Walter S. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD003559.
26. Rodrigo G.J. et al. // *Chest.* 2011. V. 139. P. 28.
27. Deeks E.D. et al. // *Drugs.* 2008. V. 68. P. 1741.
28. Tan R.A., Corren J. // *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008. V. 4. P. 1201.
29. Barnes P.J. // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 182.
30. Bai T.R. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 30. P. 452.
31. Wu A.C. et al. // *Chest.* 2011. V. 140. P. 100.