

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas ir jo slopinimas biologiniais vaistais sergant astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga

TYPE 2 AIRWAY INFLAMMATION AND INHIBITION OF BIOLOGICAL DRUGS IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

JOLITA PALAČIONYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma ir lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra uždegiminės kvėpavimo takų ligos, kurių paplitimas visame pasaulyje didėja. Kiekvienai iš šių ligų būdingas heterogeniškumas, tai yra ne tik skirtinga ligos klinikinė eiga, bet ir ligos patogenezė bei atsakas į gydymą. Suprasti astmos ir LOPL heterogeniškumą, nustatyti ligos fenotipą ir endotipą ypač svarbu siekiant individualizuoti šių ligų gydymą. Pastaruoju metu išskirtinis dėmesys skiriamas 2 tipo (angl. type 2) kvėpavimo takų uždegimui, kuriam būdinga eozinofilija. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo nepakankamas valdymas lemia sunkesnę ligos eigą, atsparumą vaistams, dažnus ligos paūmėjimus ir blogesnę gyvenimo kokybę. Nemažai gerai žinomų biologinių žymenų yra susieti su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, o jų panaudojimas klinikinėje praktikoje yra ypač svarbus. Šioje apžvalgoje pateikiami apibendrinti duomenys apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo išsivystymo kelius, biologinių žymenų svarbą ir poreikį, naujausias prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą nukreiptas gydymo galimybes.

Reikšminiai žodžiai: 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, biologiniai žymenys, astma, LOPL, biologiniai vaistai.

Summary. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are inflammatory airways diseases with an increasing prevalence worldwide. Each of these diseases is characterized by heterogeneity, that is, not only the different clinical course of the disease but also the pathogenesis of the disease and the response to treatment. To understand the heterogeneity of asthma and COPD, identify the phenotype of the disease and the endotype is particularly important to individualize the treatment of these diseases. Recently, special attention has been paid to type 2 airway inflammation, which is characterized by eosinophilia. Insufficient management of type 2 airway inflammation results in a severe course of illness, resistance to treatment, frequent exacerbations of the disease, and is associated with worse quality of life. A number of well-known biomarkers are associated with type 2 airway inflammation, and their use in clinical practice is essential. This review provides the summarized data on the pathways of the development of type 2 airway inflammation, the importance and need for biomarkers, the latest treatment options for type 2 airway inflammation.

Keywords: type 2 airway inflammation, biomarkers, asthma, COPD, biological drugs.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.761>

IVADAS

Astma ir lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra vienos iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų ir vienos iš dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Tai itin opi visuomenės sveikatos problema, dėl kurios ne tik panaudojama nemaža dalis sveikatos priežiūrai skiriamų lėšų, tačiau ir prarandamas sergančiojo produktyvumas bei darbo našumas [1, 2]. Astmos ir LOPL gydymas ilgą laiką nesikeitė. Manoma, kad tai sąlygojo gana lėta šios srities mokslo pažanga. Astmos ir LOPL gydymo gairėse rekomenduota gydymą parinkti remiantis ligos klinicine eiga bei sunkumu. Tik vėliau pastebėjus, kad kai kuriems sergantiesiems būdingi dažni ligos paūmėjimai, pradėta domėtis šių ligų patogenezė, kvėpavimo takų uždegimo tipų charakteristikomis, o tai sąlygojo geresnį supratimą apie

astmos ir LOPL heterogeniškumą. Taip daugiau nei prieš 10 metų atsirado fenotipo ir endotipo sąvokos [3, 4]. Fenotipu apibrėžiamos ligos klinikinės išraiškos, o endotipu – patofiziologiniai mechanizmai ląsteliniame ir molekulininiame lygmenyje. Individualizuotas šių ligų gydymas turi būti parenkamas ne tik pagal klinikinę eigą, bet atsižvelgiant ir į endotipą [5].

Lėtinis kvėpavimo takų uždegimas yra betarpiškai susijęs su astmos ir LOPL patogenezė ir laikomas vienu iš esminių patofiziologinių mechanizmų. Pagal vyraujančią uždegimo patogenezinį kelią ir jame dalyvaujančius citokinus išskiriami 2 tipo ir ne 2 tipo (angl. *non-type 2*) endotipai [6–8], o vertinant skrepliuose vyraujančių ląstelių kiekį – eozinofilinis, mišrus granulocitinis, neutrofilinis ir paucigranulocitinis endotipų potipiai (1 lentelė) [9].

Sergantiesiems astma dažniausiai nustatomas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas [10]. Kalbant apie sergančiuosius LOPL, ilgą laiką manyta, kad jų kvėpavimo takuose vyrauja neutrofilinis uždegimas ir tik vėliau pastebėta, kad maždaug 10–40 proc. atvejų kraujyje ir kvėpavimo takuose aptinkamas didesnis eozinofilų kiekis [4].

Tai leido daryti prielaidą, kad daliai sergančiųjų LOPL taip pat būdingas 2 tipo imuninis atsakas ir 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas.

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas apibrėžiamas kaip 2 tipo citokinų lemiamas uždegimas, kuriam būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis – eozinofilija. Dėl šios priežasties dažnai galima išgirsti „eozinofilinio uždegimo“ terminą, o pagal tai ligos dažnai vadinamos eozinofiline astma ir eozinofiline LOPL. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas gali vykti dviem skirtingais patogeneziniais keliais – per Th2 (angl. *T helper cells type 2*, Th2) arba įgimtas 2 tipo limfoidines ląsteles (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2). Abiejų patogenezinių kelių aktyvinimui būtini citokinai – interleukinas (IL)-33, IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP). Šie citokinai inicijuoja tarpląstelinio signalo perdavimą į Th2 ir ILC2, todėl vadinami aliarminais. 2 tipo citokinams priklauso IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Pabrėžtini IL-4, IL-5 ir IL-13, nes šių citokinų funkcija ypač svarbi inicijuojant uždegiminį atsaką, T limfocitų pagalbininkų (angl. *T helper cells type 2*, Th2) ląstelių ir eozinofilų vystymąsi [11]. Atpažinti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą padeda 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys: kraujo eozinofilų kiekis, skreplių eozinofilų kiekis, IgE kiekis kraujo serume, Fe_{NO} kiekis iškvėpiamame ore ir periostino koncentracija, astma, LOPL.

Atlikta daugelis tyrimų, kurie parodė šių biologinių žymenų svarbą ne tik sergant astma, bet ir LOPL. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas pasireiškia intensyvesniais ligos simptomais, sunkesne ligos eiga, dažnesniais ir sunkesniais ligos paūmėjimais, o visa tai blogina gyvenimo kokybę. Taip pat paskatino kurti ir išbandyti naujas eozinofilinės astmos ir LOPL gydymo galimybes [13, 14].

Šiame straipsnyje apžvelgsime 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo vystymosi kelius,

1 lentelė. Išskiriami endotipai [modifikuota pagal 9]

Endotipai	2 tipo		Ne 2 tipo	
	Eozinofilinis	Mišrus granulocitinis	Neutrofilinis	Paucigranulocitinis
Eozinofilų kiekis skrepliuose	>3 proc.	>3 proc.	≤3 proc.	≤3 proc.
Neutrofilų kiekis skrepliuose	<64 proc.	>64 proc.	≥64 proc.	≥64 proc.

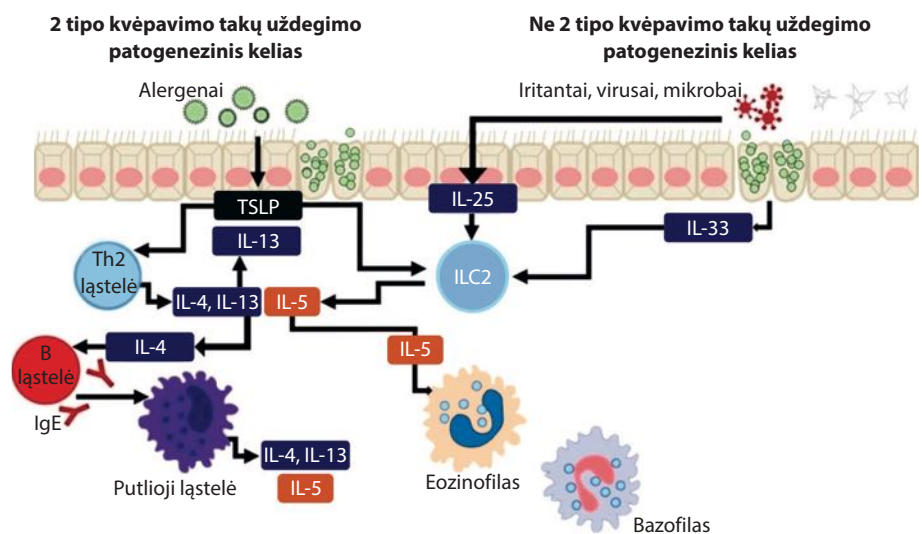
biologinių žymenų svarbą bei naujas prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą nukreipto gydymo galimybes.

METODAI

Apžvalgoje pateikiama informacija, gauta iš laisvai prieinamų mokslinių periodinių leidinių „Clarivate Analytics Web of Science“, „Scopus“ ir „Springerlink“ duomenų bazėse. Informacija buvo surinkta naudojant Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (NCBI) „PubMed“ ir PMC, „Google Scholar“ bei „Wiley Online Library“ paieškos sistemas. Informacijai rinkti buvo vartojami šie raktiniai žodžiai: 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, eozinofilai, imunoglobulinas (Ig) E, azoto monoksido frakcija iškvėpiamame ore (Fe_{NO}), serumo periostino koncentracija, astma, LOPL.

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO IŠSIVYSTYMO KELIAS

Kvėpavimo takai nuolat kontaktuoja su iritantais, virusais ir mikrobais. Epitelio ląstelės yra pirmasis gynybos barjeras, apsaugantis kvėpavimo takus nuo žalingo aplinkos poveikio. Reaguojant į šiuos išorinius veiksnius, epitelio ląstelės išskiria daug biologiškai aktyvių medžiagų, kurios svarbios aktyvinant uždegimines ląsteles ir inicijuojant uždegiminį atsaką. Epitelio ląstelių išskiriami citokinai IL-33, IL-25 ir TSLP vadinami aliarminais. Šie aliarminai inicijuoja



1 pav. 2 tipo ir ne 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogeneziniai keliai [modifikuota pagal 10]

Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas; ILC2 – įgimtos 2 tipo limfoidinės ląstelės; Th2 – 2 tipo T limfocitai pagalbininkai; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tarpląstelinio signalo perdavimą į Th2 ir ILC2, taip skatina IL-4, IL-5 ir IL-13 išskyrimą. Šie citokinai aktyvina eozinofilopoezę ir lemia eozinofiliją [15, 16].

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas gali vykti dviem skirtingais patogeneziniais keliais – per Th2 arba ILC2 (1 pav.) [10]. Pirmuoju atveju uždegimas vadinamas 2 tipo uždegimu (angl. *Th2 high*), antruoju atveju – ne 2 tipo uždegimu (angl. *Th2 low*) [13]. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo metu kvėpavimo takus paveikus alergenai ir iš epitelio ląstelių išsiskyrus aliarminams, dendritinėms ląstelėms pateikia T limfocitų pagalbininkų žymenį (angl. *cluster of differentiation, CD4+*) naiviesiems T limfocitams pagalbininkams (angl. *naive helper T cells, Th0*) ir sužadina jų diferenciaciją į Th2 ląsteles. Šios ląstelės migruoja į kvėpavimo takų epitelį ir pogleivį, kuriuose išskiria įvairius 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinus (daugiausiai IL-4, IL-5, IL-13) [17]. Ne Th2 kvėpavimo takų uždegimo atveju kvėpavimo takus paveikus iritantomis, virusams arba mikrobams ir iš epitelio ląstelių išsiskyrus aliarminams, aktyvuojamos ILC2 ląstelės. Šios ląstelės gamina daug 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinų (IL-5 ir IL-13), kurie skatina eozinofilų gamybą, aktyvumą, judėjimą ir palaiko eozinofilinį uždegimą [11, 12].

2 tipo kvėpavimo takų uždegimo metu išskiriami citokinai vaidina svarbų vaidmenį vystantis astmai ir LOPL [3, 4]. IL-4 yra vyraujantis 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinas, kuris yra vienas svarbiausių 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogenezėje [18]. Šis citokinas, kartu su IL-13 skatina plazmines ląsteles gaminti IgE. IgE jungiasi prie putliųjų ląstelių bei bazofilų ir taip sukelia vietines alergines reakcijas [19]. Itin reikšmingas IL-5 vaidmuo, nes jis yra vienas iš pagrindinių citokinų, turinčių poveikį eozinofilams [20]. Įrodyta, kad IL-5 yra labai svarbus formuojantis, bręstant ir išgyvenant eozinofilams. IL-5 stimuliuoja eozinofilų gamybą kaulų čiulpuose, taip pat eozinofilų bei bazofilų aktyvumą ir judėjimą. Tokiu būdu palaikomas eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, kuris ilgainiui sąlygoja struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius. Dėl šios priežasties IL-5 pasirenkamas kaip prioritetas taikinyje eozinofilijai mažinti [21].

EOZINOFILŲ STRUKTŪRA IR JŲ BIOLOGINIS VAIDMUO ESANT 2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMUI

Vyraujant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, pagrindinis vaidmuo ligos patogenezėje tenka eozinofilams, kurie taip pat turi poveikį kitoms uždegiminėms ląstelėms [5]. Eozinofilai yra galutinai diferencijuoti granulinių turintys leukocitai, kurie gaminami kaulų čiulpuose [22]. Sveikiems asmenims eozinofilų susidaro nedaug, todėl ir sisteminėje kraujotakoje jų cirkuliuojantis kiekis nėra didelis [23]. Eozinofilai kraujyje gyvena nuo 16 iki 36 val., migruoja į audinius – nuo dviejų iki penkių

dienų [24], o veikiant citokinams, jų išgyvenamumas gali prailgti iki 1–2 savaičių. Migravusios į audinius, šios ląstelės aktyviai reguliuoja įvairius imuninius atsakus, išskirdamos biologiškai aktyvias medžiagas [25]. Eozinofiluose paprastai yra apie 200 morfologiškai skirtingų citoplazminių granulijų, kuriose yra daug toksiškų baltymų ir kitų mediatorių, kurie sustiprina uždegiminį atsaką ir sukelia audinių pažeidimus [26]. Šiose ląstelėse sintezuojami daugiau kaip 35 rūšių citokinų, chemokinių ir augimo veiksnių [23]. Eozinofilų išskiriami uždegimą skatinamieji mediatoriai pažeidžia epitelį, skatina kraujagyslių išsiplėtimą, lygiųjų raumenų susitraukimą, padidėjusią gleivių sekreciją, o tai yra susiję su kvėpavimo takų hiperreaktyvumu [27]. Įrodytas glaudus ryšys tarp eozinofilijos ir plaučių funkcijos blogėjimo, labiau išreikštų simptomų, ligos paūmėjimų tiek eozinofilinės astmos, tiek eozinofilinės LOPL atveju, todėl eozinofilų skaičiaus mažinimas yra 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimo prioritetas [28, 29]. Eozinofilų proliferaciją, brendimą, aktyvaciją ir išgyvenamumą daugiausia kontroliuoja IL-5, todėl, siekiant mažinti eozinofiliją, IL-5 pasirenkamas kaip gydymo taikinyje [27].

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO BIOLOGINIAI ŽYMENYS

Geresnis supratimas apie astmos ir LOPL heterogeniškumą bei jų fenotipus ir endotipus, skirtingas šių ligų atsakas į skiriamą gydymą paskatino ieškoti biologinių žymenų, kurie padėtų nustatyti ligos fenotipą ir (arba) endotipą bei parinkti tinkamiausią gydymą [19]. Tirta daug biologinių žymenų, tačiau tik keletas iš jų naudojami klinikinėje praktikoje [30]. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui priskiriami šie penki biologiniai žymenys: kraujo eozinofilų kiekis, skreplių eozinofilų kiekis, IgE kiekis kraujo serume, Fe_{NO} kiekis iškvepiamame ore ir periostino kiekis kraujo serume. Šie biologiniai žymenys ypač svarbūs nustatant ligos fenotipą bei endotipą ir prognozuojant atsaką į gydymą, kuris nukreiptas prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [12]. Deja, nė vienas iš nurodytų biologinių žymenų nėra patikimas ir visi turi savo trūkumų. Biologinių žymenų kiekis gali kisti priklausomai nuo paros laiko, įtakos tyrimo rezultatams gali turėti paciento svoris, alergenų poveikis, vartojami vaistai, infekcija, rūkymas, be to biologinių žymenų kiekio nustatymui reikia specializuotos įrangos [31]. Dėl šių priežasčių vieno biologinio žymens tyrimas netikslingas [32]. Siekiant padidinti šių tyrimų jautrumą ir specifiškumą bei geriau atpažinti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, rekomenduojama tirti ne mažiau dviejų biologinių žymenų. Rekomenduojama nepasikliauti vienkartinio tyrimo atsakymu, o jį kartoti. Keleto biologinių žymenų derinys ir jų pakartotinis tyrimas gali būti naudingi atrenkant pacientus ir numatant gydymo, nukreipto

prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, veiksmingumą [33]. Biologiniams žymenims keliami reikalavimai, kad jie būtų informatyvūs, lengvai išmatuojami ir nereikalautų daug kaštų [19].

Šiuo metu naudojami 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys:

- **Kraujo eozinofilų kiekis.** Tai daugiausia ištirtas ir plačiausiai klinikinėje praktikoje naudojamas biologinis žymuo [31]. Eozinofilai gaminami kaulų čiulpuose, veikiant IL-3, IL-5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojamajam veiksniai (angl. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) [34]. Eozinofilų kiekio kraujyje nustatymas yra minimaliai invazyvus, lengvai prieinamas, paprastai ir greitai atliekamas tyrimas, kuriam nereikalinga specializuota įranga [31]. Viršutinė eozinofilų normos riba gali skirtis pagal įvairių laboratorijų vertes. Siekiant nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, ribine verte laikomas 150 eozinofilų mikrolitre kiekis [35]. Eozinofilų kiekis kraujyje yra svarbus nustatant ligos endotipą bei fenotipą [36], parenkant individualizuotą gydymą bei prognozuojant atsaką į biologinius vaistus [31].
- **Skreplių eozinofilų kiekis.** Eozinofilų kiekio nustatymas skrepliuose reikalauja specializuotos įrangos ir patirties turinčių darbuotojų, todėl gali būti atliekamas tik specializuotuose centruose. Be to, šiam tyrimui reikalingi skrepliai, o jų surinkimas kai kuriems pacientams itin sudėtingas arba visai negalimas [31]. Eozinofilų kiekis skrepliuose įprastai sudaro <1,1 proc. visų ląstelių, o >3 proc. eozinofilų kiekis laikomas kliniškai reikšminga ribine verte, siekiant nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir parinkti optimaliausią gydymą [37]. Skreplių eozinofilų kiekis taip pat svarbus nustatant ligos endotipą ir parenkant individualizuotą gydymą. Skreplių eozinofilų kiekis priklauso nuo kraujo eozinofilų kiekio [38].
- **Bendrojo IgE kiekis kraujo serume.** Bendrojo IgE kiekio kraujyje nustatymas yra lengvai prieinamas, minimaliai invazyvus, paprastai ir greitai atliekamas tyrimas, kuriam nereikalinga specializuota įranga [31]. IgE gamina plazminės ląstelės, veikiant IL-4 ir IL-13 [19]. Šio biologinio žymens kiekis kraujo serume yra svarbus atrenkant alerginę astma sergančius pacientus, kuriems galimas prieš IgE nukreiptas gydymas ir sprendžiant dėl anti-IgE antikūno omalizumabo dozės bei vaisto skyrimo dažnio. Omalizumabas skiriamas pacientams, kurių IgE kiekis kraujo serume svyruoja 30–1500 IU/l ribose. Esant didesniai IgE kiekiui, omalizumabas neskiriamas, nes nepakanka duomenų dėl rekomenduotinos šio vaisto dozės [31].

- **Fe_{NO} kiekis iškvėpiamame ore.** Fe_{NO} kiekio nustatymas iškvėpiamame ore yra neinvazinis, greitai atliekamas ir nedaug paciento pastangų reikalaujantis tyrimas, rodantis 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [31]. Azoto monoksidą (NO) gamina kvėpavimo takų epitelio ląstelės, eozinofilai ir makrofagai fermentui azoto oksido sintazei aminorūgštį L-argininą paverčiant į L-citruliną [5]. Ribine verte, siekiant nustatyti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, laikomas 25 ppb Fe_{NO} kiekis [31]. Šio biologinio žymens kiekis didėja proporcingai intensyvėjant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, todėl Fe_{NO} matavimas naudingas ne tik nustatant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir vertinant jo intensyvumą, bet ir numatant ligos eigą bei biologinių vaistų veiksmingumą, slopinant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [12, 39]. Nors Fe_{NO} kiekį didina rūkymas, kvėpavimo takų infekcija, fizinė veikla, o panaudojimą riboja įrangos ir paties tyrimo kaina, šį tyrimą vertėtų dažniau įtraukti į kasdienę klinikinę praktiką [31].
- **Periostino kiekis kraujo serume.** Periostino kiekio kraujyje nustatymas yra minimaliai invazyvus ir greitai atliekamas tyrimas. Šis biologinis žymuo gaminamas fibroblastų, epitelio ir endotelio ląstelių, veikiant IL-4 ir IL-13 [40, 41]. Periostino kiekis kraujyje priklauso nuo amžiaus: vaikams yra didesnis nei suaugusiesiems ir viršija 50 ng/l, o esant intensyviai vaiko augimui (nuo gimimo iki dvejų metų ir nuo 11 iki 15 metų), viršija 100 ng/ml. Periostino kiekį mažina rūkymas, o didina gretutinės ligos, kaip, atopinis dermatitas, lėtinis rinosinusitas, alerginis konjunktyvitas [42]. Dėl šių trūkumų periostino naudojimas klinikinėje praktikoje ribotas, o dažniau tiriamas atliekant mokslinius tyrimus [43].

Vykdomi klinikiniai tyrimai, ieškant naujų biologinių žymenų, kurie būtų svarbūs 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogenezėje [5]. Manoma, kad daugelis biologiskai aktyvių medžiagų, kurios dalyvauja astmos ir LOPL patogenezėje, galėtų būti biologiniais žymenimis [44]. Vienos svarbiausių biologiskai aktyvių medžiagų, dalyvaujančių kvėpavimo takų uždegime, yra citokinai, kurių priskaičiuojama apie 50 [45]. Esant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, ypač svarbūs Th2 ir ILCS ląstelių gausiai išskiriami citokinai: IL-4, IL-5 ir IL-13 bei epitelio gaminami citokinai: IL-25, IL-33, TSLP. Šių citokinų kiekio kraujo serume nustatymas gali nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, tačiau kol kas minėti citokinai naudojami tik atliekant mokslinius tyrimus ir nėra paplitę klinikinėje praktikoje [46]. Paminėtinas ir kraujo serumo eotaksinų CCL11 ir CCL17 vaidmuo 2 tipo uždegimo patogenezėje, nes jie didina eozinofilų chemotaksį ir skatina jų telkimąsi plaučiuose. Pastebėta, kad šių eotaksinų koncentracija kraujyje padidėja,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

sergant uždegiminėmis kvėpavimo takų ligomis, o kartu su kitais 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniais žymenimis gali būti informatyvūs sprendžiant apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo intensyvumą [47]. Atlikti tyrimai parodė eozinofilų granulėse esančių biologiškai aktyvių baltymų: eozinofilų katijoninio baltymo (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP), eozinofilų peroksidazės (angl. *eosinophil peroxidase*, EPO), eozinofilų baltymo X (angl. *eosinophil protein X*, EPX) ir iš eozinofilų kilusio neurotoksino (angl. *eosinophil derived neurotoxin*, EDN) naudingumą nustatant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą. Pagal šių baltymų kiekį galima nuspėti ligos sunkumą, nes didėjant šių baltymų kiekiui, didėja uždegimo intensyvumas [48]. Apibendrinus galima teigti, kad šiuo metu vykdoma naujų biologinių žymenų paieška. Tikimasi surasti tokių biologinių žymenį, kurio ištyrimas būtų paprastas, pigus, o rezultatai kuo tiksliau leistų nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir jo intensyvumą.

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO SLOPINIMAS

Nuo seno astmos ir LOPL gydymo tikslas buvo kvėpavimo takų uždegimo slopinimas [49]. Šio uždegimo mažinimui vartojami įkvėpjamieji gliukokortikoidai (IGK). Nepaisant jų skyrimo kartu su bronchus plečiamaisiais vaistais, daliai pacientų nepavyksta pasiekti pakankamo gydymo veiksmingumo ir išvengti ligos paūmėjimų. Ligai paūmėjus, dažnai tenka vartoti sisteminius gliukokortikoidus, kurie sukelia nepageidaujamas vaisto poveikis. Dėl šios priežasties pradėta ieškoti naujų gydymo galimybių [13].

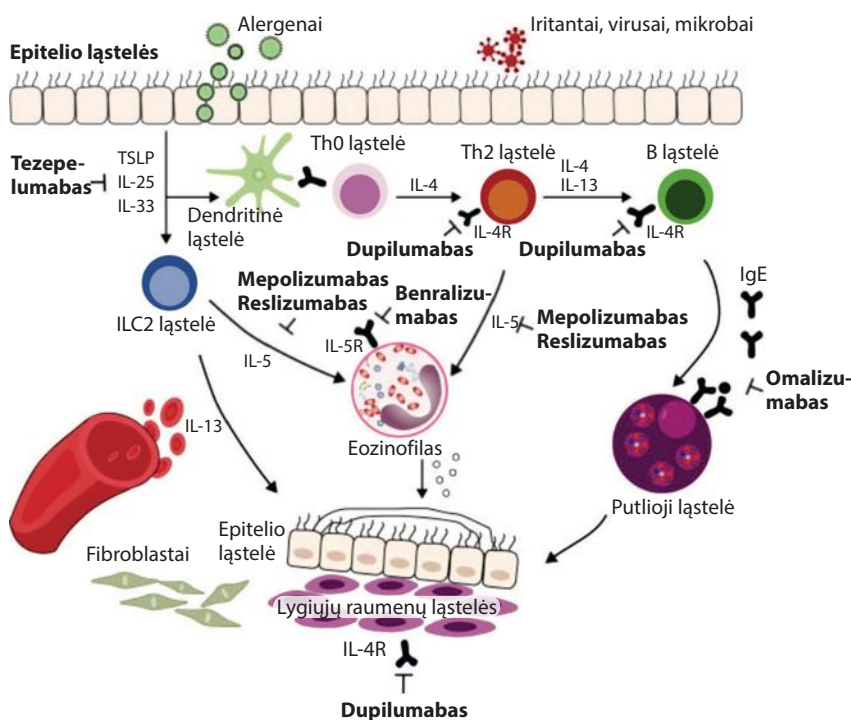
Supratimas apie astmos ir LOPL patogenezę pradėjo keistis prieš du dešimtmečius. Tuo metu atsirado daugiau žinių apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą bei biologinius žymenis, kurie gali padėti šį uždegimą atpažinti. Visa tai paskatino domėtis gydymo galimybėmis, atlikti klinikinius tyrimus su monokloniniais antikūnais, nukreiptais prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinus ir jų receptorus [50]. Šiuo metu klinikinėje praktikoje 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimui patvirtinti ir tiriami biologiniai vaistai pateikiami 2 pav. [51].

2003 m. patvirtintas prieš IgE nukreiptas monokloninis antikūnas omalizumabas sunkiai

alerginei astmai gydyti. Klinikiniai tyrimai įrodė klinikinį omalizumabo veiksmingumą mažinant astmos simptomus ir IGK poreikį, gerinant plaučių funkciją, retinant ligos paūmėjimus ir vizitus dėl astmos į gydymo įstaigas, gerinant astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę [52].

Prieš du dešimtmečius vykdytų klinikinių tyrimų su mepolizumabu rezultatai nuvylė. Mepolizumabas sumažino eozinofilų kiekį kraujyje, tačiau neturėjo teigiamo klinikinio poveikio retinant ligos paūmėjimus. Manoma, kad taip atsitiko dėl astmos heterogeniškumo ir tiriamųjų populiacijos, nes pacientai nebuvo atrinkti pagal ligos sunkumą ir eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose [53]. Vėliau pradėta vykdyti tiriamųjų atranka. Pasirinkti pacientai, kuriems nepaisant skiriamo gydymo didelėmis IGK dozėmis, per metus diagnozuoti mažiausiai du ligos paūmėjimai ir kurių eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 eozinofilų mikrolitre ir (arba) skreplių eozinofilų skaičius ≥ 3 proc. Šiuose klinikuose tyrimuose įrodytas mepolizumabo veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus, mažinant sisteminių gliukokortikoidų vartojimą ir gerinant gyvenimo kokybę [54–59].

Pirmieji klinikiniai tyrimai su reslizumabu taip pat nebuvo sėkmingi. Reslizumabas sumažino eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose, tačiau neturėjo teigiamo klinikinio veiksmingumo retinant ligos paūmėjimus. Tik vėliau atkreiptas dėmesys į tiriamųjų populiaciją, t. y. pacientus, atrinkus pagal ligos sunkumą ir eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose, III fazės



2 pav. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimas biologiniais vaistais [modifikuota pagal 51]

IL – interleukinas; IL-4R – interleukino 4 receptorius; IL-5R – interleukino 5 receptorius; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

klinikiniuose tyrimuose įrodytas reslizumabo klinikinis veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus [60]. Šis vaistas Lietuvoje klinikinėje praktikoje nėra taikomas.

III fazės klinikiniuose benralizumabo veiksmingumo tyrimuose dalyvavo sunkia eozinofiline astma sergantys pacientai. Rezultatai įrodė benralizumabo veiksmingumą retinant ligos paūmėjimus ir mažinant sisteminių gliukokortikoidų vartojimą [61–65].

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus su dupilumabu, nustatytas reikšmingas sunkių astmos paūmėjimų retėjimas. Didesnis dupilumabo poveikis, retinant astmos paūmėjimus, nustatytas tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu rastas didesnis kraujo

eozinofilų, IgE ir Fe_{NO} kiekis. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad, skiriant dupilumabą, reikšmingai pagerėja plaučių funkcija ir gyvenimo kokybė [66–68]. Įvertinus atliktus klinikinius tyrimus, įrodytas dupilumabo klinikinis veiksmingumas gerinant plaučių funkciją, retinant astmos paūmėjimus sergantiesiems astma su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu [69]. Šis vaistas Lietuvoje klinikinėje praktikoje nėra taikomas sergantiesiems astma.

Tezepelumabas – biologinis vaistas, kuris Europos vaistų agentūros nėra patvirtintas taikyti klinikinėje

2 lentelė. Biologinių vaistų sunkiai astmai gydyti charakteristikų santrauka

Biologinis vaistas	Veikimo mechanizmas	Europos vaistų agentūros registracijos data	Terapinės indikacijos (patvirtintos Europos vaistų agentūros)	Dozavimas ir vartojimo būdas, laikymo sąlygos
Omalizumabas	Jungiasi su kraujyje cirkuliuojančiu IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto IgE receptoriumi, todėl sumažėja laisvojo IgE kiekis	2005 m.	Kaip papildomas gydymas šešerių metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia nuolatinė alergine astma, kurių odos dūrio mėginys yra teigiamas arba kuriems <i>in vitro</i> padidėjęs jautrumas įkvepiamiesiems alergenams, kurių plaučių funkcija yra pablogėjusi (FEV ₁ <80 proc. normos)*, kuriems dažnai kartojasi simptomai dieną arba pažadina naktį, kuriems dokumentuota daug sunkių astmos paūmėjimų, nepaisant kasdien vartojamų didelių IGK ir IVBA dozių	Omalizumabo dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno svorį (kg), IgE kiekį kraujyje ir gali svyruoti nuo 75 iki 600 mg Skiriamas kas 2–4 savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Mepolizumabas	Jungiasi su IL-5 ir neleidžia jam jungtis prie IL-5 receptoriaus α subvieneto, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas	2015 m.	Kaip papildomas gydymas šešerių metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia gydymui atsparia eozinofiline astma	12 metų ir vyresniems pacientams skiriama dozė 100 mg, 6–11 metų – 40 mg Skiriamas kas keturias savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Reslizumabas	Jungiasi su IL-5 ir neleidžia jam jungtis prie IL-5 receptoriaus α subvieneto, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas	2016 m.	Kaip papildomas gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu	Reslizumabo dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį (3 mg/kg) Skiriamas kas keturias savaites Leidžiamas į veną
Benralizumabas	Jungiasi prie IL-5R α subvieneto ir neleidžia IL-5 jungtis prie IL-5R, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas. Taip pat jungiasi prie FcγRIII receptorių, esančių ant natūraliųjų žudikių (angl. <i>Natural killer</i> , NK), todėl sukeliama eozinofilų ir bazofilų apoptozė	2018 m.	Kaip papildomas palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis kartu su IVBA	Skiriama dozė 30 mg Pirmos trys dozės skiriamos kas keturias savaites, vėliau – kas aštuonias savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Dupilumabas	Jungiasi prie 1 tipo IL-4R α subvieneto ir prie 2 tipo IL-4R ir IL-13R α subvienetų, todėl slopinamas IL-4 ir IL-13 biologinis aktyvumas	2019 m.	Kaip papildomas palaikomasis gydymas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia astma su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, kuriam būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ir (arba) padidėjęs Fe _{NO} kiekis, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu	Pradinė skiriama dozė 400–600 mg, vėliau 200–300 mg Skiriamas kas dvi savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę

FeNO – azoto monoksidas iškvepiamame ore; Ig – imunoglobulinas; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IL – interleukinas; IL-4R – interleukino 4 receptorius; IL-5R – interleukino 5 receptorius; IL-13R – interleukino 13 receptorius. * kriterijus neprivalomas 6–11 metų amžiaus pacientams

Moksliniai darbai ir apžvalgos

praktikoje. Preliminarūs IIB fazės klinikinių tyrimų rezultatai rodo tezepelumabo veiksmingumą mažinant ligos simptomus, gerinant plaučių funkciją, retinant ligos paūmėjimus, prailginant laiką iki pirmo ligos paūmėjimo ir gerinant gyvenimo kokybę sergantiesiems astma. Vykdomi II ir III fazės klinikiniai tyrimai siekiant įvertinti tezepelumabo veiksmingumą ir saugumą [70]. Kadangi tezepelumabas jungiasi prie aliarmino TSLP, blokuojamas ir 2 tipo, ir ne 2 tipo uždegimas, o tai lemia platesnį tezepelumabo terapinį poveikį, lyginant su anksčiau minėtais prieš citokinus ir jų receptorių nukreiptais biologiniais vaistais [71].

Europos vaistų agentūros patvirtinti biologiniai vaistai sunkiai astmai gydyti pateikiami 2 lentelėje [72].

Naujai sukurti biologiniai vaistai sergantiesiems astma padeda pasiekti ligos kontrolę, retina ligos paūmėjimus, padeda išvengti nepageidaujamo sisteminių gliukokortikoidų poveikio, kuriuos neretai tenka vartoti ligai paūmėjus [13]. Dėl šių priežasčių biologinių vaistų sukūrimas prilyginamas sunkios astmos gydymo perversmui [73, 74].

Kalbant apie LOPL, daliai sergančiųjų šiuo metu skiriamas standartinis gydymas nėra pakankamai veiksmingas mažinant ligos simptomus, gerinant plaučių funkciją ir retinant ligos paūmėjimus. Nepaisant skiriamos trigubos terapijos, trečdaliui pacientų nepasiekama LOPL kontrolė [75]. Dėl šios priežasties siekiama biologinius vaistus pritaikyti ir sergantiesiems LOPL. Tikimasi, kad pacientams, kuriems būdingas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, šie vaistai gali būti veiksmingi gydant LOPL kaip ir gydant astmą [76].

Pirmasis biologinis vaistas, kurio poveikis tirtas sergantiesiems LOPL, buvo mepolizumabas. Atlikus 2 III fazės mepolizumabo klinikinius tyrimus, kurių pirminė vertinamoji baigtis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per metus, pastebėta, kad šis biologinis vaistas 18–20 proc. suretina LOPL paūmėjimus. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, tai yra laiką iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, vieno iš klinikinių tyrimų rezultatai įrodė mepolizumabo klinikinį veiksmingumą prailginant šį laiką, o kito – rezultatai buvo kliniškai nereikšmingi. Vertinant kitas vertinamąsias baigtis – tai paūmėjimų, kai pacientui reikia gydymo Skubiosios pagalbos skyriuje arba stacionare, dažnį ir sergančiųjų LOPL gyvenimo kokybę, kliniškai reikšmingų skirtumų vartojant mepolizumabą ir lyginant su placebo nebuvo [75]. Šiuo metu vykdomi dar 2 III fazės klinikiniai tyrimai, kurių pabaiga numatoma 2023 m.

Tuo tarpu atlikus 2 III fazės klinikinius tyrimus su benralizumabu, kurių pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per vienerius metus ir LOPL paūmėjimų retinimas, benralizumabo veiksmingumas nebuvo kliniškai reikš-

mingas. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis – tai plaučių funkciją prieš bronchus plečiamuosius vaistus ir gyvenimo kokybę, benralizumabo veiksmingumas taip pat nebuvo kliniškai reikšmingas. Atsižvelgiant į šias pirmines ir antrines vertinamąsias baigtis bei jų rezultatus, tolesnė kitų vertinamųjų baigčių rezultatų analizė nebuvo skelbiama, nes negalėjo būti laikoma statistiškai reikšminga [77]. Šiuo metu analizuojamos galimos šių klinikinių tyrimų nesėkmės priežastys. Manoma, kad tai galėjo nutikti dėl ne visiškai tinkamai atrinktos tiriamųjų populiacijos.

Dupilumabas taip pat tiriamas kaip galimas biologinis vaistas sergantiesiems LOPL. Šiuo metu atliekamas III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas – įvertinti dupilumabo veiksmingumą, saugumą ir toleravimą sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL ir esant ≥ 300 eozinofilų kraujo mikrolitre. Dar tęsiamas pacientų įtraukimas, o numatoma tyrimo pabaiga 2023 m. [78].

Klinikinis tyrimas šiuo metu atliekamas ir su tezepelumabu. IIA fazės tyrimo tikslas – įvertinti tezepelumabo veiksmingumą ir saugumą gydant sergančiuosius vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Numatoma tyrimo pabaiga 2023 m. [79].

IŠVADOS

Astmos ir LOPL patogenezėje svarbus vaidmuo tenka 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui. Pagerėjęs supratimas apie šio uždegimo išsivystymą, biologinių žymenų įdiegimas į klinikinę praktiką ir sėkmingas biologinių vaistų taikymas sukėlė perversmą gydant astmą ir atvėrė kelią tolesniems LOPL tyrimams.

Gauta 2021 08 06

Priimta 2021 08 26

LITERATŪRA

1. Kaplan A, van Boven JFM, Ryan D, Tsiligianni I, Bosnic-Anticevich S, Group REGAW. GINA 2020: Potential impacts, opportunities, and challenges for primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(4):1516-9.
2. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(1):24-36.
3. Dunican EM, Fahy JV. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 Suppl 2:S144-9.
4. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019; 54(2).
5. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219-33.
6. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:3341-8.
7. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3):551-69.
8. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res.* 2019; 68(1):59-74.
9. Tliba O, Panettieri RA, Jr. Paucigranulocytic asthma: uncou-

- pling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(4):1287-94.
10. **David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A.** Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021; 76(2):188-95.
 11. **Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC.** Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Curr Pharmacol Rep.* 2017; 3(6):346-59.
 12. **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al.** Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(2):161-75.
 13. **Fahy JV.** Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(1):57-65.
 14. **Pavord ID, Corren J.** Biomarkers of type 2 airway inflammation in airway disease: and then there were two. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(8):2640-2.
 15. **Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY.** Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75(11):2794-804.
 16. **Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH.** Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J.* 2020; 56(5).
 17. **Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD.** Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(1):35-50.
 18. **Kleinjan A.** Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Curr Opin Pulm Med.* 2016; 22(1):46-52.
 19. **Bhakta NR, Woodruff PG.** Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011; 242(1):220-32.
 20. **Zhu J.** T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine.* 2015; 75(1):14-24.
 21. **Cai T, Qiu J, Ji Y, Li W, Ding Z, Suo C, et al.** IL-17-producing ST2(+) group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1):229-44 e9.
 22. **Weller PF, Spencer LA.** Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(12):746-60.
 23. **Davoine F, Lacy P.** Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol.* 2014; 5:570.
 24. **Park YM, Bochner BS.** Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2(2):87-101.
 25. **O'Sullivan JA, Bochner BS.** Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2):505-17.
 26. **Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, Honda K, Hirokawa M, Spencer LA, et al.** Eosinophil etosis and dna traps: a new look at eosinophilic inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16(8):54.
 27. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9:CD010834.
 28. **Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D.** Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011; 12:10.
 29. **Narendra DK, Hanania NA.** Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14:1045-51.
 30. **Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R.** Biomarkers of bronchial asthma. *Physiol Res.* 2020; 69(Suppl 1):S29-S34.
 31. **Narendra D, Blixt J, Hanania NA.** Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019; 46:101332.
 32. **Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R.** Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther.* 2017; 169:57-77.
 33. **Coumou H, Bel EH.** Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(10):1093-103.
 34. **Simon HU, Yousefi S, Germic N, Arnold IC, Haczk A, Karaulov AV, et al.** The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(1):11-23.
 35. **Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al.** Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med.* 2018; 138:21-31.
 36. **Nagase H, Ueki S, Fujieda S.** The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020; 69(2):178-86.
 37. **Svenningsen S, Nair P.** Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:158.
 38. **Barnes PJ.** Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(1):16-27.
 39. **Badar A, Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Siddiqui IA.** Association between FeNO, total blood IgE, peripheral blood eosinophil and inflammatory cytokines in partly controlled asthma. *J Asthma Allergy.* 2020; 13:533-43.
 40. **Li W, Gao P, Zhi Y, Xu W, Wu Y, Yin J, et al.** Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res.* 2015; 16:57.
 41. **Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Ono J, Mitamura Y, et al.** Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(23):4293-303.
 42. **Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A.** Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019; 74(11):2116-28.
 43. **Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami SI, 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):236-43.
 44. **Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW.** Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):13.
 45. **Walsh GM.** Targeting eosinophils in asthma: current and future state of cytokine- and chemokine-directed monoclonal therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010; 6(5):701-4.
 46. **Zissler UM, Esser-von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB.** Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy.* 2016; 71(4):475-94.
 47. **Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A.** Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(3):278-84.
 48. **Venge P.** Monitoring the allergic inflammation. *Allergy.* 2004; 59(1):26-32.
 49. **Wechsler ME.** Current and emerging biologic therapies for asthma and COPD. *Respir Care.* 2018; 63(6):699-707.
 50. **O'Dwyer DN, Moore BB.** The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(23):4305-14.
 51. **Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M.** Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(5):1379-92.
 52. **Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G.** Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis.* 2018; 12:1753466618810192.
 53. **Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.** A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(11):1062-71.
 54. **Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L.** Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019; 20(1):179.
 55. **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al.** Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9842):651-9.
 56. **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1198-207.
 57. **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1189-97.
 58. **Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al.** The clinical benefit of mepolizumab replac-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- ing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74(9):1716-26.
59. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(5):390-400.
 60. **Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355-66.
 61. **Bakakos A, Loukides S, Bakakos P.** Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019; 8(9).
 62. **Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G.** Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:619-28.
 63. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2115-27.
 64. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2128-41.
 65. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376(25):2448-58.
 66. **Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al.** Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2486-96.
 67. **Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al.** Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2475-85.
 68. **Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al.** Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018; 35(5):737-48.
 69. **Harb H, Chatila TA.** Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(1):5-14.
 70. **Dorey-Stein ZL, Shenoy KV.** Tezepelumab as an emerging therapeutic option for the treatment of severe asthma: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15:331-8.
 71. **Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al.** Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9).
 72. **European medicines agency.** Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed 27-07-2021
 73. **Patel SS, Casale TB, Cardet JC.** Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18(7):747-54.
 74. **Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al.** Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAAACI guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(5):1058-68.
 75. **Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al.** Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(17):1613-29.
 76. **Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, Brusselle G, Timens W.** Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020; 250(5):624-35.
 77. **Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al.** Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(2):158-70.
 78. **EU Clinical Trials.** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456673>. Accessed 27-07-2021.
 79. **EU Clinical Trials.** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04039113>. Accessed 27-07-27.