

© И.В. Лещенко, Т.З. Буладжова, 2019  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.110-120>

## Тяжелая бронхиальная астма. Современные возможности диагностики и лечения

И.В. Лещенко<sup>1,2</sup>, Т.З. Буладжова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия

### Severe bronchial asthma. Current diagnostic and treatment options

I.V. Leshchenko<sup>1,2</sup>, T.Z. Buladzhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Medical Association "New Hospital", Yekaterinburg, Russia

Статья содержит обзор литературных данных о критериях диагностики и современных подходах к лечению тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), имеющей высокое медико-социальное значение. Для подтверждения диагноза необходима оценка аллергологического статуса, определение биологических маркеров заболевания. Рассматриваются существующие возможности терапии моноклональными антителами этой формы заболевания, а также наиболее изученные варианты будущего лечения ТБА.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, биологические маркеры, моноклональные антитела

**Для цитирования:** Лещенко И.В., Буладжова Т.З. Тяжелая бронхиальная астма. Современные возможности диагностики и лечения. Фарматека. 2019;26(5):110–20. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.110-120>

The article contains a review of literature data on diagnostic criteria and modern approaches to the treatment of severe bronchial asthma (SBA), which has high medical and social importance. To confirm the diagnosis, an assessment of the allergological status, the determination of biological markers of the disease is necessary. The modern possibilities of treatment with monoclonal antibodies of this form of the disease, as well as the most studied options for future treatment of SBA are discussed.

**Key words:** severe bronchial asthma, biological markers, monoclonal antibodies

**For citations:** Leshchenko I.V., Buladzhova T.Z. Severe bronchial asthma. Current diagnostic and treatment options. Farmateka. 2019;26(5):110–20. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.110-120>

### Введение

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике [1].

В клинической практике врача больные БА составляют значительную часть. Современное здравоохранение рассматривает БА, в частности тяжелую бронхиальную астму (ТБА), как глобальную проблему здравоохранения, охватившую весь мир.

В мире насчитывают около 300 млн человек, страдающих астмой, что составляет 5% населения планеты. Люди всех возрастов во всем мире

страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти [2].

Определено, что бронхиальная астма — многофакторное заболевание, на тяжесть течения которого влияют климат, расовая принадлежность, генетика, уровень развития общества, а также сопутствующая патология [2]. К ТБА относят пациентов, у которых контроль не достигается при использовании максимально высоких доз рекомендованных препаратов (рефрактерная астма, стероид-резистентная астма), а также больных, у которых контроль астмы достижим только при использовании максимальных доз лекарственных препаратов, включая системные глюкокортикостероиды (СГКС) [3].

### Характеристика ТБА

Диагностика тяжелой терапевтически резистентной астмы требует тща-

тельного уточнения и подтверждения диагноза, определения эндотипической и фенотипической характеристики заболевания и решения вопроса о назначении таргетной биологической терапии.

В зависимости от иммунологической характеристики воспаления выделяются Т<sub>2</sub>-эндотип и неТ<sub>2</sub>-эндотип [4].

- Т<sub>2</sub>-эндотип БА, реализуемый за счет преобладания Th<sub>2</sub>-ответа (аллергическая астма) или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа ILC — «innate lymphoid cells» (неаллергический и аллергический варианты БА) и проявляющийся преимущественно эозинофильным воспалением. Т<sub>2</sub>-воспаление связано с высокими уровнями интерлейкина-5 (ИЛ-5) и ИЛ-13.
- НеТ<sub>2</sub>-эндотип БА, реализуемый, вероятно, через Th<sub>1</sub>- и Th<sub>17</sub>-клетки и ассоциированный с преимущественно нейтрофильным воспалением в слизистой оболочке бронха. Характеристика феноти-

Таблица 1. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы [2]

Фенотип БА	Эндотип БА	Характеристика
Атопическая	T2-эндотип	Начало в детстве. В анамнезе – аллергические заболевания (экзема, аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергия). Эозинофильное воспаление дыхательных путей. Положительная реакция на ИГКС
Неаллергическая	Смешанный, преимущественно T2-эндотип	Начало у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления разнообразный: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малогранулоцитарный. В зависимости от профиля воспаления пациенты могут не отвечать на терапию ИГКС
С поздним дебютом у взрослых	Смешанный	Развивается у взрослых, чаще у женщин. Аллергия чаще отсутствует. В лечении требуются более высокие дозы ИГКС либо отмечается относительная рефрактерность к ГКС-терапии
С фиксированной бронхиальной обструкцией	Смешанный, преимущественно неT2-эндотип	У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА наблюдается фиксированная обструкция дыхательных путей, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки
У пациентов с ожирением	неT2-эндотип	У пациентов с ожирением и БА, выраженные респираторные симптомы не связанные с эозинофильным воспалением

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

пов и эндотипов БА представлена в табл. 1 [2].

Фенотипы и эндотипы БА у одного и того же больного могут меняться. Неблагоприятная динамика заболевания чаще наблюдается у больных неаллергическим фенотипом БА под влиянием факторов окружающей среды, аллергенов, сезонных влияний, экологических факторов, инфекции органов дыхания, терапии ИГКС [5].

В табл. 2 дана клинико-иммунологическая характеристика фенотипов БА и особенно терапии [6].

Определение фенотипа БА в клинической практике помогает врачу определять тактику ведения пациента, подбора дозировки ИГКС, прогнозировать эффективность лечения, а также проведения профилактических мероприятий.

Современные подходы к классификации БА основаны на выявлении специфических биомаркеров, лежащих в основе изменений бронхиального дерева. Биомаркеры, определяющие подходы к терапии БА, представлены в табл. 3 [7].

*Эозинофилы индуцированной мокроты.* Эозинофилы являются ключевы-

ми игроками в клеточной кооперации бронхиального воспалительного иммунного ответа при T2-эндотипе БА. Как при аллергической, так и при неаллергической форме эозинофильного фенотипа астмы уровни эозинофилов в мокроте могут быть повышены и варьируются от 1 до 50%, что также сопровождается эозинофилией тканей и крови [8]. Уровень эозинофилов в индуцированной мокроте  $\geq 2-3\%$  у взрослых пациентов с БА позволяет диагностировать эозинофильную астму (более надежен уровень эозинофилии мокроты  $\geq 3\%$ ) [9]. Анализ мокроты, характе-

Таблица 2. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипов БА и особенности терапии [6]

Фенотип БА	История БА	Клинико-физиологический феномен	Биомаркеры и характер воспаления	Особенности терапии
Атопическая астма	Раннее начало, среднее/тяжелое течение	Аллергические симптомы или заболевания	Специфические IgE; Th <sub>2</sub> -цитокины; утолщение альвеоло-капиллярных мембран	Ответ на ИГКС; T <sub>2</sub> -направленные препараты
Неаллергическая астма	Начало у взрослых, не связано с аллергией	Аллергия маловероятна	Профиль воспаления разнообразный: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малогранулоцитарный	В зависимости от профиля воспаления пациенты могут не отвечать на терапию ИГКС
С поздним началом у взрослых	Начало у взрослых. Тяжелое течение	Синуситы, аллергия маловероятна	ГКС-рефрактерная эозинофилия; ИЛ-5	Ответ на антитела к ИЛ-5 и цистенил-лейкотриеновые модификаторы; ГКС-рефрактерность
С фиксированным ограничением ОФВ <sub>1</sub>	Только взрослые	Низкий ОФВ <sub>1</sub> ; выраженные воздушные ловушки	Нейтрофилы в мокроте; высокий уровень Th <sub>1</sub> -/Th <sub>17</sub> -клетки; ИЛ-8	Возможен ответ на терапию макролидными антибиотиками (азитромицин)
У больных с ожирением	Только взрослые	Первично у женщин; выраженные симптомы; гиперчувствительность бронхов маловероятна	Повышение уровня провоспалительных цитокинов (α-ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8), СРБ и снижение противовоспалительных (ИФН-γ, ИЛ-10, ИЛ-12). Оксидативный стресс, инфильтрация жировой ткани нейтрофилами, Т-лимфоцитами, макрофагами. Гипертрофия адипоцитов	Ответ на снижение массы тела, антиоксиданты и возможно, на гормональную терапию; лечение ГЭРБ, синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна

Примечание. IgE – иммуноглобулины E, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, IgE – иммуноглобулин E, Th<sub>2</sub> – Т-хелперы 2, α-ФНО – фактор некроза опухоли α, СРБ – С-реактивный белок, ИФН – интерферон, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Таблица 3. Биомаркеры, определяющие подходы к терапии БА [7]

Биомаркер	Ожидаемая эффективная терапия	Ассоциирован	Комментарии
<b>Кровь:</b>			
Эозинофилы	Анти-ИЛ-5 Анти-IgE Анти-ИЛ-4/ ИЛ-13 ГКС CRTH2 антагонисты	Обострения Снижение функции легких Фиксированная бронхиальная обструкция	Легко выполним Значительные колебания
IgE	Анти-IgE АСИТ	Обострения БА БГР	
Периостин ДПП-4	Анти-ИЛ-13	Снижение функции легких Обострения БА	В научных целях Лабораторно зависим
<b>Индуцированная мокрота:</b>			
Эозинофилы	Анти-ИЛ-5 ГКС	Обострения БА	В научных целях Значительные колебания
ИЛ-13	Анти-ИЛ-13	Неизвестно	В научных целях
<b>Выдыхаемый воздух:</b>			
FeNO	Анти-ИЛ-5 Анти-IgE Анти-ИЛ-13 ИГКС	Обострения БА Снижение функции легких	Легко выполним Значительные колебания
Летучие органические компоненты	ИГКС	Неизвестно	В научных целях

Примечание. ДПП-4 – дипептидил пептидаза 4, FeNO – оксид азота, CRTH2-антагонисты – антагонисты к хемотаксическому рецептору на Th2-клетках, АСИТ – антигенспецифическая терапия, БГР – бронхиальная гиперреактивность.

ризующийся чувствительностью >80% и специфичностью 95%, считается наиболее надежным способом определения эозинофильного воспаления при БА [10]. Однако в ряде случаев получение мокроты крайне затруднительно для больных БА, в связи с этим проводится поиск других потенциальных биомаркеров, характеризующихся достоверно высокой корреляцией с бронхиальной эозинофилией. В качестве одного из таких суррогатных биомаркеров в настоящее время рассматривается уровень эозинофилов периферической крови.

**Эозинофилы периферической крови.** Определение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови может быть использовано в качестве прогностического биомаркера [11]. Рост числа эозинофилов в периферической крови коррелирует со степенью тяжести БА и обратно пропорционален ОФВ<sub>1</sub> [12].

Высокие показатели числа эозинофилов в крови связаны с повышенной частотой обострений, а также распространенностью (% пациентов) будущих обострений, начиная с порогового значения  $\geq 300$  кл/мкл. Наиболее сильной эта связь была при пороговом значении числа эозинофилов в крови  $\geq 400$  кл/мкл [13].

Уровень эозинофилов крови 400–450 кл/мкл и более (по результатам  $\geq 2$  исследований) представляет собой достоверный биомаркер, позволяющий спрогнозировать наличие эозинофилии мокроты и значимый положительный эффект от назначения ряда таргетных биологических молекул, например анти-ИЛ-5-препаратов.

Установлено, что повышенные уровни эозинофилов крови служат фактором риска смертельных исходов при БА. Так, больные с повышением уровня эозинофилов в крови в 4,3 раза больше подвержены риску смерти

по сравнению с пациентами с нормальным содержанием эозинофилов крови [14].

Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа тяжелой эозинофильной астмы (ТЭА) отражены в табл. 4 [15].

**Оксид азота выдыхаемого воздуха.** Уровень фракционного оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) также может быть рассмотрен в качестве потенциального суррогатного биомаркера для характеристики выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях при Т2-эндотипе БА. На основании многочисленных исследований в настоящее время выявлены общие закономерности изменения уровня FeNO при различных патологических состояниях бронхолегочной системы. Доказано, что выдыхаемый оксид азота, продуцируемый в дыхательных путях активными воспалительными клетками – эозинофи-

Таблица 4. Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа ТЭА [15]

Большие критерии ТЭА	Малые критерии ТЭА
Подтвержденный диагноз ТЭА. Персистирующая эозинофилия крови ( $\geq 300$ кл/мкл) и/или мокроты, выявленная в $\geq 2$ эпизодах исследования. Частые обострения БА ( $\geq 2$ эпизодов за 12 месяцев). Зависимость (продолжающаяся или эпизодическая) от применения СКС для достижения лучшего контроля астмы	Позднее начало БА. Наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, часто в сочетании с назальными полипами). Повышенный уровень других биомаркеров эозинофильного воспаления (FeNO > 50 ppb, периостин, ДПП-4). Фиксированная бронхиальная обструкция. Воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи

Примечание. ТЭА – тяжелая эозинофильная астма.

лами и нейтрофилами, является одним из маркеров аллергического воспаления дыхательных путей, позволяет дифференцировать характер поражения и оценить эффект от назначаемой для предупреждения обострений терапии. К преимуществам методики определения уровня FeNO относятся неинвазивный забор материала, быстрота исполнения, безопасность, высокие воспроизводимость и специфичность, а также отсутствие возрастных ограничений, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику [16–18]. Эозинофилия мокроты часто прямо коррелирует с содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА. В то же время следует помнить о высокой вариабельности показателя FeNO и зависимости его значения от многих факторов, включая курение и терапию ГКС.

*Периостин и дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4).* ИЛ-13 влияет на различные клетки, в т.ч. эпителиальные, стимулируя их к секреции матриксных протеинов, одним из которых является периостин. Периостин является секретруемым матрицеллюлярным белком, связанным с фиброзом, и его экспрессия активируется с помощью рекомбинантных ИЛ-4 и -13 в культивируемых эпителиальных клетках бронхиального дерева и фибробластах бронхов [19]. В ряде исследований пациенты с плохо контролируемой БА, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значимо больший эффект в ответ на анти-ИЛ-13-препарат лебрикизумаб, что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, для которых эффективность лечения антителами против ИЛ-13 будет наиболее эффективной [20, 21].

ДПП-4 – еще один матриксный белок, синтез которого эпителиальными клетками также регулируется при участии ИЛ-13. ДПП-4 рассматривают как потенциальный биомаркер для выбора таргетной анти-ИЛ-13-терапии больных тяжелой БА. В многоцентровом исследовании фазы 2b при участии 452 взрослых больных БА, перенесших 2–6 обострений за

12 месяцев продемонстрировано, что трафокинумаб улучшал ОФV<sub>1</sub> у пациентов, которые отличались повышенным уровнем периостина и ДПП-4, в отличие от больных астмой, у которых уровни этих биомаркеров оказались нормальными. Трафокинумаб также уменьшал частоту обострений у пациентов с повышенным уровнем периостина [22].

*Выдыхаемый угарный газ.* Неинвазивная оценка воспаления дыхательных путей потенциально полезна при лечении БА. В некоторых исследованиях сообщалось, что содержание выдыхаемого монооксида углерода (СО) значительно увеличивается у астматиков, не получавших ГКС [18, 23]. СО в организме в основном происходит из-за деградации гемоглобина ферментом гемоксигеназа (Hemoxygenaza – HO) [24]. Было обнаружено, что экспрессия индуцибельной изоформы HO-1 повышается в альвеолярных макрофагах у астматиков в связи с увеличением выдыхаемого СО. Эти данные свидетельствуют о том, что СО может быть кандидатом неинвазивного биомаркера воспаления дыхательных путей. В мета-анализе J. Zhang et al. показано, что у пациентов с БА определялся значительно более высокий уровень СО по сравнению со здоровыми субъектами [24]. Установлено, что у пациентов с БА, получавших СГКС и/или ИГКС, были более низкие уровни СО по сравнению с больными БА, не лечившимися ГКС (0,79 промилле против 1,39;  $p > 0,05$ ) [24]. Сравнительная оценка концентрации СО в выдыхаемом воздухе показала значительно более высокое содержание угарного газа у больных БА независимо от уровня контроля по сравнению со здоровыми субъектами. В цитируемом мета-анализе, основанном на 18 исследованиях 632 астматиков и 734 здоровых субъектов, показано, что концентрация СО в выдыхаемом воздухе повышается как у взрослых, так и у детей с БА независимо от лечения ГКС, тяжести заболевания или уровня контроля астмы [24]. В то же время повышенные уровни выдыхаемого СО наблюдались при обострении астмы и уменьшались после лечения СГКС [25].

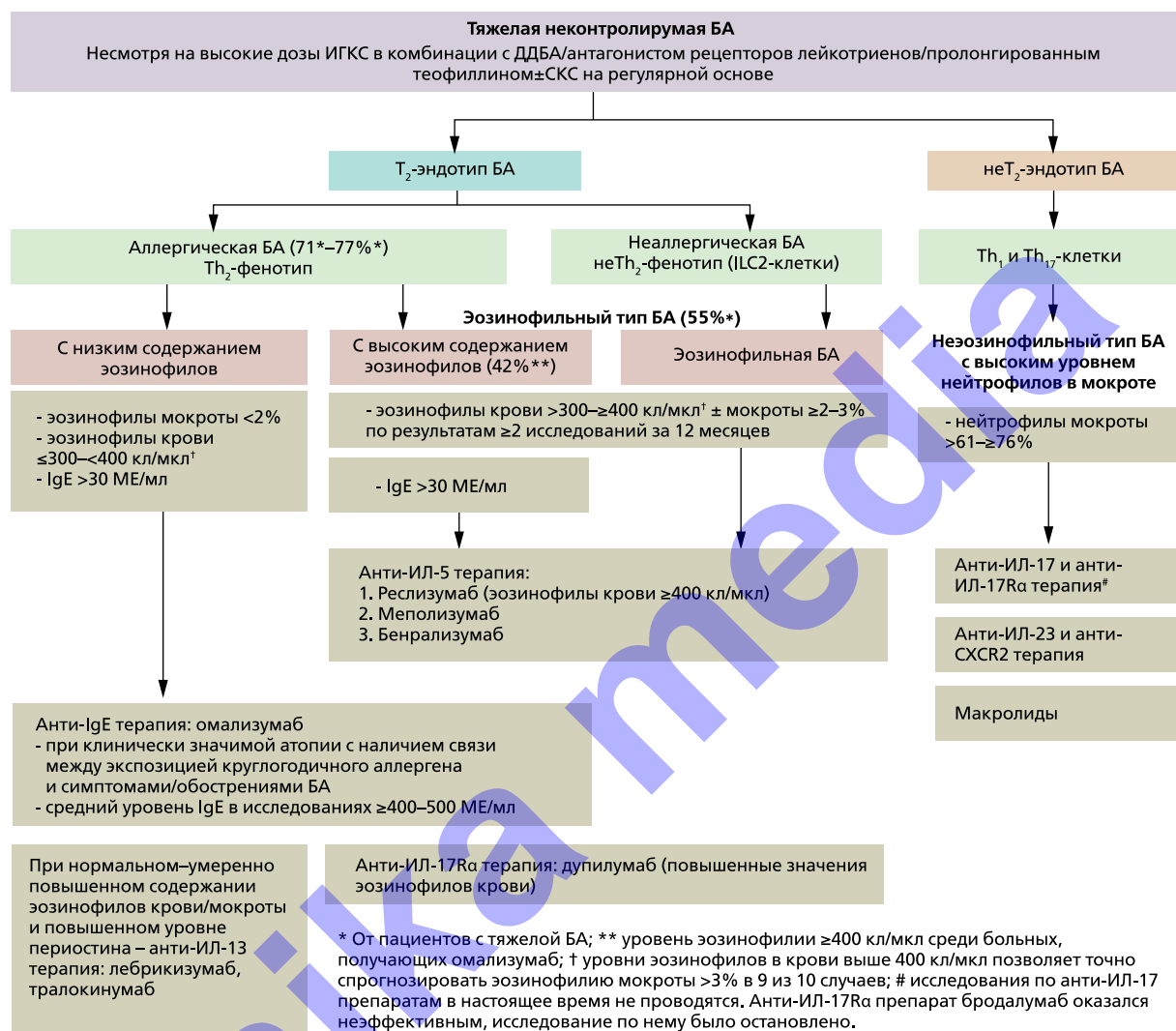
Помимо БА при других заболеваниях, таких как аллергический ринит, бронхоэктатическая болезнь, инфекции нижних и верхних дыхательных путей, интерстициальные заболевания легких и муковисцидоз, также определялось увеличение концентрации СО в выдыхаемом воздухе [18, 24]. Установлено, что уровень СО повышен у пациентов с бессимптомной атопией. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень СО может быть одним из индикаторов воспаления дыхательных путей.

### Вопросы базисной терапии ТБА

Современное лечение БА основано на максимальной элиминации провоцирующих факторов и прерывании каскада воспалительных реакций с помощью фармакологических средств. В настоящее время в основе терапии БА легкоперсистирующего и среднего течения препаратами выбора являются ИГКС и ИГКС в сочетании с длительнодействующими β<sub>2</sub>-агонистами (ДДБА) [1, 2]. В качестве терапии второй линии используются М-холинолитики длительного действия, теофиллины, антилейкотриеновые препараты, СГКС, а также новые генно-инженерные препараты.

Современное развитие генно-инженерных биотехнологий переводит вопрос о целесообразности биофенотипирования и эндотипирования БА со ступени научной дискуссии на качественно новый уровень с очевидным значением для практической медицины. В ближайшие 5–10 лет ожидается значительное расширение возможностей терапии тяжелой, плохо контролируемой астмы, основанное на внедрении в практику новых иммунобиологических препаратов, предназначенных для таргетной терапии: антитела к IgE (омализумаб), анти-ИЛ-5 (реслизумаб, меполизумаб) и анти-ИЛ-5Rα (бенрализумаб), анти-ИЛ-4Rα (дупиламаб) и анти-ИЛ-13 (лебрикизумаб, трафокинумаб). Все эти препараты позволят сделать подход к лечению тяжелой терапевтически резистентной астмы более целенаправленным и эффективным для достижения лучших результатов [26].

Рис. Биофенотипический подход к выбору препарата таргетной терапии ТБА у взрослых [26]



К особенностям эффективного применения указанных дорогостоящих биофармацевтиков относится необходимость поиска чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разрабатывать четкие аргументированные критерии для определения группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа на терапию. Биофенотипический подход к выбору препарата таргетной терапии тяжелой БА у взрослых представлен на *рисунке* [26].

Характеристика моноклональных антител для лечения ТБА дана в *табл. 5* в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов.

*Омализумаб (Ксолар)* — рекомбинантные гуманизированные монокло-

нальные антитела к IgE, основу которых составляет молекула IgG1 человека. Препарат связывает циркулирующие в крови IgE, тем самым блокируя аллергический каскад на раннем этапе его развития. При этом наблюдается достоверное уменьшение числа клеток, несущих на своей поверхности рецепторы к IgE (прежде всего базофилов и тучных клеток), снижается число эозинофилов в подслизистом слое бронхов, подавляются реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа [27]. Установлено, что у больных атопической БА омализумаб достоверно уменьшает число эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки бронхов и индуцированной мокроте, уменьшает число клеток с высокоаффинными

рецепторами для IgE [27]. Это первый нестероидный препарат, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом. Эффективность омализумаба при тяжелой аллергической БА продемонстрирована в ряде обширных рандомизированных клинических исследований. Во всех исследованиях показано снижение (на 19–58%) частоты тяжелых обострений БА, улучшение качества жизни пациентов, снижение гормональной нагрузки за счет уменьшения дозы ГКС, уменьшение симптомов и потребности в скорпомощных препаратах. Омализумаб, как правило, хорошо переносится, и частота побочных эффектов на омализумаб не отличается от плацебо. Однако в нескольких исследованиях зарегистрирована

Таблица 5. Характеристика моноклональных антител для лечения ТБА

МНН	Резлизумаб*	Меполизумаб*	Бенрализумаб**	Омализумаб*
Торговое название/фирма-производитель	Синкейро/Teva	Нукала/GSK	Фазенра/AZ	Ксолар/Novartis
Механизм действия	Гуманизированное МАТ IgG4k связывает ИЛ-5, препятствуя его связыванию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов	Гуманизированное МАТ IgG1k связывает ИЛ-5, препятствуя его связыванию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов	Человеческое МАТ IgG1k блокирует гетеродимерализацию рецептора ИЛ-5α эозинофилов, активирует FcγIIIa-рецептор NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов, стимулируя апоптоз эозинофилов через клеточно-опосредованную цитотоксичность	Гуманизированное МАТ IgG1k связывает циркулирующий IgE
Показания к применению	Предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшение функции легких у взрослых пациентов, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ИГКС	Тяжелая эозинофильная астма у пациентов старше 18 лет (в качестве дополнительной поддерживающей терапии)	Дополнительная поддерживающая терапия у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, inadeкватно контролируемой, несмотря на высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА	Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС, у пациентов 6 лет и старше
Уточнения	Рекомендованный уровень эозинофилов крови $\geq 400$ кл/мкл В добавление к терапии, включающей как минимум среднюю дозу ИГКС ( $\geq 440$ мкг ФП или эквивалент)	Уровень эозинофилов крови $\geq 150$ кл/мкл на начало терапии или $\geq 300$ кл/мкл в течение 12 месяцев. Врачи с опытом диагностики и лечения тяжелой рефрактерной астмы	Согласно рандомизированным контролируемым исследованиям, уровень эозинофилов крови $\geq 300$ кл/мкл. Врачи с опытом диагностики и лечения тяжелой астмы	Расчет дозы при уровне общего IgE 30–1500 МЕ/мл. Допустимые дозы 75–600 мг/мес.
Расчет дозы и кратность введения	Индивидуально от массы тела пациента 3 мг/кг 1 раз каждые 4 недели	Фиксировано 100 мг 1 раз каждые 4 недели	Фиксировано 30 мг. Каждые 4 недели для первых 3 доз и далее каждые 8 недель	Индивидуально от массы тела и исходного уровня общего IgE. В зависимости от рассчитанной дозы (75–600 мг) 1 раз в 2–4 недели
Способ введения	Внутривенно, инфузионно в течение 20–50 минут	Подкожная инъекция в область плеча, бедра или живота	Подкожная инъекция в область плеча, бедра или живота	Подкожная инъекция в область дельтовидной мышцы или переднелатеральную область бедра
Противопоказания и ограничения к применению	Повышенная чувствительность к активному веществу или одному из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет. Непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтозная недостаточность. Беременность	Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения во время беременности. Следует применять только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода	Повышенная чувствительность к бенрализумабу или другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Предпочтительно избегать использования Фазенра во время беременности. Следует применять только в случае, если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для плода	Повышенная чувствительность к омализумабу или другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет

С осторожностью	При высоком риске гельминтозов. Одновременно с иммунодепрессантами, живыми/ аттенуированными вакцинами. Возраст старше 75 лет	При гельминтозе назначить лечение до начала терапии Нукалой. В случае развития инфекции у пациентов во время применения Нукалы и отсутствия ответа на противогельминтную терапию следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии Нукалой	При гельминтозе назначить лечение до терапии Фазенрой. В случае развития инфекции у пациентов во время применения Фазенры и отсутствия ответа на противогельминтную терапию следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии Фазенрой	Нарушение функции печени и/или почек; аутоиммунные заболевания или заболевания, связанные с накоплением иммунных комплексов. При повышенном риске развития гельминтных инфекций
Иммуногенность	В плацебо-контролируемых исследованиях у 5,4% пациентов выявлены незначительные количества транзиторных антител к реслизумабу. Не влияют на эффективность и безопасность терапии	В плацебо-контролируемых исследованиях у 6% пациентов выявлены антитела к меполизумабу. Не влияют на эффективность и безопасность терапии	Антилекарственные антитела обнаруживались у 13% пациентов. Не влияют на эффективность и безопасность терапии	Не уточняется
Аллергические реакции и анафилаксия	У 0,19% (3 из 1611) пациентов отмечены ранние проявления анафилаксии легкой степени тяжести	Часто – системные аллергические реакции. Редко – анафилаксии (в пострегистрационном периоде). Нечасто системные неаллергические реакции (сыпь, приливы жара, миалгия)	Возможны реакции гиперчувствительности	Редко возможны местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции у 0,2% (как ранние, так и отсроченные), сыпороточную болезнь
Другие побочные эффекты	В плацебо-контролируемых исследованиях 0,58% против 0,27% плацебо. Связь между реслизумабом и онкопатологией не выявлена: 0,97 против 0,55% плацебо – миалгия	Очень часто – головная боль. Часто боль, реакции в месте инъекции и боль в спине и в верхних отделах живота. Часто – экзема. Часто – фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	Наиболее часто – головная боль и фарингиты. Реакции в месте инъекции	Риск малигнизации сопоставим с общей популяцией. Наиболее часто – головная боль, реакции в месте введения инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Нечасто – тошнота, диарея, диспепсические явления, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизацию. Редко – ангионевротический отек. Без указания частоты – аллопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, синдром Черга–Стросс, артралгия, миалгия, припухлость суставов. Тромбоэмболические осложнения, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, смерть от сердечно-сосудистых причин (в т.ч. летальный исход по неустановленным причинам)
Срок годности	3 года	2 года	3 года	Лиофилизат – 4 года Раствор в предзаполненном шприце – 18 месяцев
Условия хранения	При температуре от -2 до +8°C (не замораживать). Разведенный препарат хранить не более 16 часов	При температуре не выше 25°C (не замораживать). Восстановленный раствор хранить не более 8 часов при температуре ниже 30°C. Не замораживать	При температуре от +2 до +8°C (не замораживать)	Лиофилизат хранить при температуре 2–8°C (не замораживать). Хранение раствора в течение 8 часов при температуре от 2 до 8°C и в течение 4 часов при 30°C

Примечание. МАТ – моноклональные антитела, IgG4k – иммуноглобулин G4k.

\* Инструкции по медицинскому применению препаратов Синкейро, Нукала и Ксолар; \*\* SmPC, согласованная FDA для препарата Фазенра.

анафилактическая реакция, развившаяся в ответ на инъекцию омализумаба, что обуславливает необходимость проведения терапии подготовленным персоналом в условиях медицинского учреждения.

Добавление омализумаба к терапии больных тяжелой БА значимо влияет на ряд фармакоэкономических показателей, уменьшая:

- частоту обострений, в т.ч. тяжелых (на 50%);
- число внеплановых визитов к врачу (были у 3% пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с 7,4% в контрольной группе);
- число госпитализаций (в одном из исследований в течение года был госпитализирован каждый 8-й пациент, находившийся на терапии омализумабом, по сравнению с каждым 4-м, получавшим традиционное лечение);
- число обращений за экстренной медицинской помощью (0,33 за год у пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с 0,62 в контрольной группе).

*Меполизумаб (Нукала)* представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает и ингибирует ИЛ-5, первичный цитокин, ответственный за активацию, продукцию и дифференциацию эозинофилов. Доказательства клинической эффективности меполизумаба основывались преимущественно на трех рандомизированных контролируемых исследованиях (DREAM, MENSA и SIRIUS), сравнивавших меполизумаб с плацебо. Соответствующая популяция была определена с точки зрения степени тяжести астмы (четыре или более обострений в предыдущем году и/или зависимость от поддерживающих доз СГКС) и степени эозинофилии (число эозинофилов в крови  $\geq 300$  кл/мкл в предыдущий год) [28]. В плацебо-контролируемом исследовании DREAM назначался меполизумаб внутривенно в дозах 75 мг, 250 мг или 750 мг и в исследовании MENSA в дозе 75 мг внутривенно или 100 мг подкожно [28]. Оценка функции легких определен на 32-й неделе, когда среднее увеличение от исходного уровня ОФВ<sub>1</sub> до бронходилатации было на

100 мл больше в группе внутривенного введения меполизумаба, чем в группе плацебо ( $p=0,02$ ), и на 98 мл больше в группе подкожного введения меполизумаба, чем в группе плацебо ( $p=0,03$ ). Среднее увеличение относительно исходного уровня ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиком было на 146 мл больше в группе внутривенного введения меполизумаба, чем в группе плацебо ( $p=0,003$ ), и на 138 мл больше в группе подкожного введения меполизумаба, чем в группе плацебо ( $p=0,004$ ) [28]. В данных исследованиях были случаи смерти пациентов (3 человека), не связанные с введением препарата и с обострением основного заболевания, и 7–9% побочных эффектов, наиболее частыми из которых были головная боль и назофарингит.

Еще одним значимым показателем к лечению меполизумабом служит наличие полипозного риносинусита, что характерно для тяжелой неконтролируемой астмы, преимущественно с поздним началом. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 1:1 в шести центрах трех стран (Бельгия, Нидерланды и Великобритания). Возраст пациентов составил от 18 до 70 лет. Данное исследование было направлено на то, чтобы определить, может ли лечение меполизумабом снизить потребность в хирургическом вмешательстве в отношении пациентов с тяжелыми рецидивирующими двусторонними полипами носа, получающими местную терапию ГКС. Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение доли пациентов, которые соответствовали критериям, требующим хирургического вмешательства уже через 4 недели после последней дозы меполизумаба по сравнению с группой плацебо. Это подтверждается клинически значимым улучшением симптомов и показателями Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – предиктора постоперационного улучшения у пациентов с хроническим синуситом в группе меполизумаба по сравнению с группой плацебо [29]. Анализ обзора литературы и сравнительных клинических исследований меполизумаба и омализумаба показал, что

лечение меполизумабом приводило к большему снижению клинически значимых обострений (отношение шансов [ОШ]=0,63, 95% доверительный интервал [ДИ] – 0,45–0,89), но не обострений, требующих госпитализации, по сравнению с омализумабом (ОШ – 0,58, 95% ДИ – 0,16–2,13) и сопоставимому влиянию на функцию легких и профили переносимости [30].

*Реслизумаб (Синкейро)* представляет собой гуманизированное моноклональное иммуноглобулиновое IgG4k-антитело, нацеленное на ИЛ-5. Реслизумаб связывается с высокой аффинностью с циркулирующим человеческим ИЛ-5 и подавляет сигнальный путь ИЛ-5, потенциально нарушая созревание и выживание эозинофилов. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования III фазы продемонстрировали на 16-й и 52-й неделях уменьшение годовой частоты обострений среди больных тяжелой эозинофильной БА на фоне лечения ИГКС на 54% и увеличение ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения реслизумабом [31]. К концу исследования терапия реслизумабом вызвала прирост ОФВ<sub>1</sub> на 237 мл [31]. Установлено, что реслизумаб снижает частоту обострений и улучшает функцию легких пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой. Согласно сравнительной характеристике, проведенной M. Mukherjee et al., сравнивали эффективность терапии индивидуально дозированной от массы тела внутривенной формой реслизумаба больных тяжелой астмой с неадекватным ответом на лечение меполизумабом для подкожного введения в фиксированной дозе 100 мг [32]. В данное исследование были включены 10 преднизолон-зависимых пациентов с ТБА с эозинофилией крови  $>300$  кл/мкл и эозинофилией мокроты  $>3\%$ , которые ранее получали на протяжении  $\geq 12$  месяцев фиксированную дозу меполизумаба (100 мг) подкожно каждые 4 недели.

Получены следующие результаты:

- у СГКС-зависимых пациентов с ТЭА, ранее продемонстрировавших неадекватный ответ на терапию меполизумабом, лечение реслизумабом в течение 4 месяцев привело к



снижению уровня эозинофилов на  $\geq 50\%$  и/или нормализации значений в крови и мокроте ( $< 300$  кл/мкл и  $< 3\%$  соответственно);

- улучшились показатели АСQ (Asthma Control Questionnaire) на  $\geq 1,5$ ;
- отсутствие обострений астмы, требующих дополнительной дозы СГКС.

Девять из 10 преднизолон-зависимых пациентов, лечившихся реслизумабом, продемонстрировали адекватный ответ, против 4 из 10 при лечении меполизумабом. Только реслизумаб статистически значимо уменьшал эозинофилию мокроты по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,002$ ). У 5 (из 6) пациентов со стойкой эозинофилией мокроты  $> 3\%$  на фоне лечения меполизумабом реслизумаб позволил достичь контроля эозинофильного воспаления в дыхательных путях ( $< 3\%$  эозинофилов в мокроте).

Авторы показали, что содержание ИЛ-5, связанного с Ig, было более выраженным в мокроте пациентов во время терапии меполизумабом по сравнению с реслизумабом ( $p=0,004$ ), что указывает на возможность образования иммунных комплексов в связи с недостаточной концентрацией моноклональных антител (МАТ) в дыхательных путях [32]. Установлено, что реслизумаб уменьшал уровни эозинофильной пероксидазы (ЕРХ) индуцированной мокроты на 65,4% по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,03$ ), в то время как после лечения меполизумабом не наблюдалось значимого снижения уровней ЕРХ в мокроте ( $p=0,82$ ). Реслизумаб продемонстрировал по сравнению с меполизумабом улучшение контроля ТБА на 57,2% по результатам заполнения АСQ-5 ( $p=0,006$ ) [32].

*Бенрализумаб (Faserna)* – антиэозинофильное моноклональное антитело (моноклональное антитело к  $\alpha$ -субъединице рецептора ИЛ-5), вызывающее быстрое и практически полное снижение уровня эозинофилов в крови в течение 24 часов, что подтверждается результатами исследования препарата в исследованиях SIROCCO, CALIMA [33]. Исследования включили пациентов в возрасте от 12 до 72 лет с тяжелой неконтролируемой эозинофильной

астмой. Результаты исследования оказались достаточно показательными: ежегодная частота обострений снизилась на 51 и 36% соответственно, прирост ОФВ<sub>1</sub> составил до 159 мл и сократилось потребление ГКС на 75%. Бенрализумаб способствовал быстрой элиминации эозинофилов из крови до уровней, граничащих с неопределяемыми [33].

*Лебрикизумаб* – новое гуманизованное моноклональное антитело, разработанное для специфического блокирования действия ИЛ-13 – цитокина, участвующего в процессах воспаления дыхательных путей и развития бронхиальной обструкции у некоторых групп пациентов. Все больше и больше клинических испытаний пытались оценить клиническую пользу моноклональных антител против ИЛ-13 для неконтролируемой астмы. Целью данного исследования служит оценка эффективности и безопасности моноклональных антител против ИЛ-13 при неконтролируемой астме. LAVOLTA-I и -II «Roche» представляют собой идентичные двойные слепые рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования III фазы, предназначенные для оценки эффективности и безопасности препарата лебрикизумаб для пациентов с ТБА, не поддающейся контролю, несмотря на проведение стандартного лечения ИГКС в сочетании с препаратом поддерживающей терапии. В общей сложности в данных исследованиях участвовали более 2100 пациентов из 28 стран [34]. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была частота обострений астмы за 52 недели. Оценка первичной и дополнительных конечных точек проводилась на основе подгруппы пациентов с более высоким уровнем сывороточного периостина или эозинофилов крови. В исследовании LAVOLTA-I достигнута первичная конечная точка, демонстрирующая значительное уменьшение частоты обострений астмы у пациентов с повышенным уровнем сывороточного периостина или эозинофилов крови, являющихся биомаркерами воспаления дыхательных путей. Кроме того, данное исследование показало значимое улучшение

функции легких, которое определялось по ОФВ<sub>1</sub>. Однако наблюдаемый эффект, описываемый первичной и дополнительными конечными точками, был менее выраженным, чем в исследованиях II фазы с препаратом лебрикизумаб. В связи с этим клиническая разработка лебрикизумаба для лечения астмы была приостановлена [34].

*Дупилумаб (Dupilumab)* – моноклональное антитело к  $\alpha$ -субъединице ИЛ-4-рецептора, которая блокирует сигнальные пути ИЛ-4 и -13. Дупилумаб ограничивает активность белков, отвечающих за воспаление воздушных путей в легких, которое служит основной причиной развития астмы. В проведенном клиническом исследовании больных среднетяжелой и тяжелой эозинофильной БА были получены обнадеживающие результаты в виде уменьшения доли пациентов с обострением астмы на 87% по сравнению с плацебо. ОФВ<sub>1</sub> улучшился более чем на 200 мл при добавлении дупилумаба к ИГКС по сравнению с плацебо, причем этот рост сохранялся во время уменьшения их дозировки и отмены. Это особенно примечательно, потому что пациенты, входящие в исследования, имели ОФВ<sub>1</sub> примерно 70% от прогнозируемой величины [35, 36]. При рассмотрении профиля безопасности и переносимости в отношении плацебо во время лечения дупилумабом отмечены более высокая частота реакций в месте инъекции, ринофарингит, тошнота и головная боль. Кроме того, прогрессирующая кожная сыпь, крапивница и отек возникли у одного пациента, получавшего дупилумаб, потребовавшего неургентной симптоматической терапии (СГКС и антигистаминные препараты) и немедленного прерывания лечения. Удивительно и неожиданно, но дупилумаб, по-видимому, повышает уровень эозинофилов; данное явление было выявлено у четырех пациентов. Поэтому с учетом ограниченного размера исследуемой популяции ( $n=52$ ), получавшей дупилумаб в этом исследовании, общий диапазон возможных побочных эффектов неизвестен и необходим их тщательный мониторинг.

## Заключение

Согласно международным статистическим данным, в современной популяции пациентов с БА отмечается тенденция к увеличению резистентности к стандартной базисной фармакотерапии ИГКС/ДДБА, антилейкотриеновым препаратам и тиотропия бромиду (Спирива Респимат).

Совершенствование лечения тяжелой трудно контролируемой БА осуществляется в зависимости от фенотипа болезни и должно предусматривать использование таргетной терапии МАТ.

**Источник финансирования**  
Отсутствует.

**Financing source**  
Absent.

**Конфликт интересов**  
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Conflict of interests**  
Absent.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации, 2018. URL: [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru) [Bronchial asthma. Clinical guidelines, 2018. (In Russ.)].
2. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available at: <http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA> [Accessed June 26, 2018].
3. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:926–38. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
4. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum.* 2016;18:30–8. [Nenasheva N.M. Biological therapy of bronchial asthma: the present and the future. *Consilium Medicum.* 2016;18:30–8. (In Russ.)].
5. Hancox R.L., Cowan D.C., Aldridge R.E., et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology.* 2012;17(3):461–66. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.
6. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine.* 2012;18(5):716–25. Doi: 10.1038/nm.2678.
7. Murano A., Lemanske R.F., Hellings P.W., et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1347–58. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
8. Fahy J. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:256–59. Doi: 10.1513/pats.200808-087RM.
9. Louis R., Lau L., Bron A.O., et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:9–16.
10. Wardlaw A.J., Brightling C., Green R., et al. Eosinophils in asthma and other allergic. *Br Med Bulletin.* 2000;256(4):985–1003.
11. van Veen I.H., ten Brinke A., Gauw S.A., et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:615–17. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
12. Ulrik C. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy.* 1995;25:820–27.
13. Ali Z., Dirks C.G., Ulrik C.S. Long-term Mortality Among Adults with Asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest.* 2013;143:1649–55. Doi: 10.1378/chest.12-2289.
14. Zieger R.S., Schatz M., Li Q., et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):741–50. Doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.005.
15. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017;49:1700634. Doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
16. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергического воспаления дыхательных путей у детей. *Пульмонология.* 2007;4:69–78. [Tsyplyenkova S.E., Mizernitskii Yu.L. The level of nitric oxide in exhaled air as a biological marker of allergic inflammation of the respiratory tract in children. *Pul'monologiya.* 2007;4:69–78. (In Russ.)].
17. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. *Пульмонология.* 1997;7:7–13. [Kharitonov S.A., Barnes P.J., Chuchalin A.G. Nitric oxide (NO) in exhaled air: a new test in pulmonology. *Pul'monologiya.* 1997;7:7–13. (In Russ.)].
18. Jarvis M.J., Russell M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br. Med. J.* 1980;281(6238):484–85.
19. Jia G., Erickson R.W., Choy D., et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:647–54. Doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
20. Scheerens H., Arron J.R., Su Z., et al. Predictive and pharmacodynamic biomarkers of interleukin-13 blockade: effect of lebrikizumab on late phase asthmatic response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):AB164.
21. Hanania N.A., Noonan M.J., Corren J., et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in severe uncontrolled asthma: results from the lute and verse phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):AB402.
22. Brightling C.E., Chaney P., Leigh R., et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2015;3(9):692–701. Doi:10.1016/s2213-2600(15)00197-6.
23. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163(7):1693–722.
24. Zhang J., Yao X., Yu R., et al. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. *Respir Res.* 2010;11(1):50. Doi: 10.1186/1465-9921-11-50.
25. Yamara M., Sekizawa K., Ishizuka M., et al. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur Respir J.* 1999;13:757–60.
26. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал.* 2017;3:5–18. [Il'ina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N., et al. Biophenotyping Algorithm and Selection of Targeted Therapy for Severe Uncontrolled Bronchial Asthma with Eosinophilic Type of Airway Inflammation. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2017;3:5–18. (In Russ.)].
27. Thomson N.C., Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respir Pulm Med.*

- 2012:CCRP.M.57793. Doi:10.4137/ccrpm.57793.
28. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet. Respir Med.* 2016;4(7):549–56. Doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
29. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J., et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allerg. Clin Immunol.* 2017;140(4):1024–31. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
30. Cockle S.M., Stynes G., Gunsoy N.B., et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med.* 2017;123:140–48. Doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.009.
31. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., 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;3:355–66. Doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
32. Mukherjee M., Paramo F., Kjarsgaard M., et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):38–46. Doi:10.1164/rccm.201707-1323oc.
33. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., et al. Benralizumab an anti-interleukin-5 receptor 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;29:2128–41. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
34. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet. Respir Med.* 2016;4(10):781–96. Doi: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X.
35. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455–66. Doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
36. Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C., et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Aller.* 2014;7:123–30. Doi: 10.2147/JAA.S52387.

Поступила / Received: 03.04.2019

Принята в печать / Accepted: 19.04.2019

**Автор для связи:** И.В. Лещенко, д.м.н., проф. кафедры фтизиатрии и пульмонологии Уральского государственного медицинского университета; научный руководитель клиники Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6168-0957>

Адрес: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Гурзуфская, 55

**Corresponding author:** Roman E. Leshchenko, MD, Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology of the Ural State Medical University; Research Manager of the Clinic of the Medical Association “New Hospital”, Yekaterinburg, Russia; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6168-0957>

Address: 55, Gurzufskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russian Federation