

Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа

Н.М.Ненашева¹, О.М.Курбачева², С.Н.Авдеев³, С.В.Федосенко^{4,5}, А.В.Емельянов⁶, А.С.Белевский⁷, Н.И.Ильина², Н.П.Княжеская⁷, С.К.Зырянов⁷, Г.Л.Игнатова⁸, И.В.Демко⁹, Л.В.Шульженко¹⁰, И.В.Лещенко¹¹, Р.С.Фассахов¹², Б.А.Черняк¹³, Н.Г.Недашковская¹⁴, Е.Н.Бобрикова¹⁵, Д.В.Демина¹⁶

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Сибирский федеральный округ, Томская область, Томск, Московский тракт, 2;
- 5 – Акционерное общество «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 125167, Москва, Ленинградский проспект, 37А, корп. 4;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Краснодар, ул. М.Седина, 4;
- 11 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 12 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;
- 13 – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 14 – Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»: 344029, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33;
- 15 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;
- 16 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»: 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: 1444031@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Федосенко Сергей Вячеславович – д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (382) 290-98-23; медицинский научный эксперт Акционерного общества «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 433-71-31; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Ильина Наталья Ивановна – д. м. н., профессор, заместитель директора, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 433-71-31; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 433-71-31; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (3512) 32-73-71; e-mail: iglign@mail.ru

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 228-08-76; e-mail: demko64@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 268-36-84; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 214-86-71; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Фассахов Рустем Салахович — д. м. н., профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: fargus@mail.ru

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (395) 246-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Недашковская Наталья Геннадьевна — заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»; тел.: (863) 310-55-30; e-mail: nenagen@mail.ru

Бобрикова Елена Николаевна — заведующая консультативно-диагностическим отделением центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-39-36; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Демина Дарья Владимировна — к. м. н., заведующая аллергологическим отделением клиники иммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; тел.: (383) 228-56-21; e-mail: immunology@mail.ru

Резюме

Биологическая терапия бронхиальной астмы (БА) представляет собой современный метод лечения тяжелых форм заболевания, неконтролируемых при помощи традиционных фармакотерапевтических подходов. В настоящее время в мире зарегистрированы 5 препаратов моноклональных антител (АТ) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) Т2-эндотипа (Т2-ТБА) — АТ, связывающие иммуноглобулин (Ig) E (анти-IgE — омализумаб), антагонисты интерлейкина (IL)-5 (анти-IL-5 — меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-IL-5R α — бенрализумаб), а также АТ, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4/13R α — дупилумаб). В статье приведены данные об эффективности указанных препаратов в отношении ключевых характеристик ТБА, сформулированы клинико-лабораторные критерии, при исследовании которых в реальной практике потенциально может быть предсказана вероятность клинического ответа на тот или иной вид биологической терапии. Предложен алгоритм выбора стратегии таргетной терапии для пациентов с ТБА, клинически ассоциированной с аллергией, для больных тяжелой неаллергической эозинофильной БА и для страдающих эозинофильной БА сочетанного фенотипа.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, Т2-эндотип, эозинофилия, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб, таргетная терапия, биологическая терапия.

Для цитирования: Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Шульженко Л.В., Лещенко И.В., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Недашковская Н.Г., Бобрикова Е.Н., Демина Д.В. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244

Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype

Natal'ya M. Nenasheva¹, Oksana M. Kurbacheva², Sergey N. Avdeev³, Sergey V. Fedosenko^{4,5}, Alexandr V. Emel'yanov⁶, Andrey S. Belevskiy⁷, Natalia I. Il'ina², Nadezhda P. Knyazhetskaya⁷, Sergey K. Zyryanov⁷, Galina L. Ignatova⁸, Irina V. Demko⁹, Larisa V. Shul'zhenko¹⁰, Igor' V. Leshchenko¹¹, Rustem S. Fassakhov¹², Boris A. Chernyak¹³, Natal'ya G. Nedashkovskaya¹⁴, Elena N. Bobrikova¹⁵, Dar'ya V. Demina¹⁶

1 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia;

2 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

4 – Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia;

5 – GlaxoSmithKline Trading Company: Leningradskiy av., 37A, build. 4, Moscow, 125167, Russia;

6 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

- 7 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
 8 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;
 9 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
 10 – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia;
 11 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;
 12 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University": nab. Kremlevskaya 18, Kazan', Tatarstan Republic, 420008, Russia;
 13 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileynyy 100, Irkutsk, 664079, Russia;
 14 – Rostov region State Institution Regional Clinical Hospital No.2: ul. 1-y Konnoy Armii 33, Rostov-na-Donu, 344029, Russia;
 15 – State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department: ul.Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia;
 16 – State Institution "Federal Fundamental and Clinical Immunology Research Institute": ul. Yadrintsevskaya 14, Novosibirsk, 630099, Russia

Author information

- Natal'ya M. Nenashcheva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: 1444031@gmail.com
Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 617-08-00; e-mail: kurbacheva@gmail.com
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Sergey V. Fedosenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Medical Scientific Expert, GlaxoSmithKline Trading Company; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: s-fedosenko@mail.ru
Alexandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru
Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 433-71-31; e-mail: pulmoba@yandex.ru
Natalia I. Il'ina, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director – Hospital Chief Executive Officer, Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru
Nadezhda P. Knyazhetskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 433-71-31; e-mail: kniazheskaia@mail.ru
Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Clinical Pharmacology Department, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 433-71-31; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Ural Federal District; tel.: (3512) 32-73-71; e-mail: iglign@mail.ru
Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (391) 228-08-76; e-mail: demko64@mail.ru
Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (861) 268-36-84; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru
Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 214-86-71; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru
Rustem S. Fassakhov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Basic Clinical Medicine, Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru
Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (395) 246-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com
Natal'ya G. Nedashkovskaya, Chief of the Division of Pulmonology and Allergy, Rostov region State Institution Regional Clinical Hospital No.2; tel.: (863) 310-55-30; e-mail: nenagen@mail.ru
Elena N. Bobrikova, Chief of the diagnostic Division of Allergology and Immunology Center, State Institution "City Hospital No.52"; tel.: (499) 196-39-36; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru
Dar'ya V. Demina, Candidate of Medicine, Head of the Allergology Division of the Immunopathology Clinic, State Institution "Federal Fundamental and Clinical Immunology Research Institute"; tel.: (383) 228-56-21; e-mail: immunology@mail.ru

Abstract

Biological therapy of bronchial asthma (BA) is a modern method of treating severe forms of the disease, that are uncontrolled by traditional pharmacotherapeutic approaches. Currently, 5 monoclonal antibody (AT) preparations are registered in the world for the treatment of severe bronchial asthma (SBA) of the T2 endotype (T2-SBA) – antibodies, binding to immunoglobulin (Ig) E (anti-IgE – omalizumab), interleukin antagonists (IL)-5 (anti-IL-5 – mepolizumab, resizumab) and its receptor (anti-IL-5R α – benralizumab), as well as antibodies, that selectively bind to the IL-4 and -13 receptor (anti-IL-4/13R α – dupilumab). The article presents data on the effectiveness of these drugs in relation to the key characteristics of SBA, formulates clinical and laboratory criteria, the study of which in real practice can potentially predict the likelihood of a clinical response to a particular type of biological therapy. An algorithm is proposed for choosing a targeted therapy strategy for patients with SBA, clinically associated with allergies, for patients with severe non-allergic eosinophilic BA and for patients with eosinophilic BA of a combined phenotype.

Key words: severe bronchial asthma, T2-endotype, eosinophilia, omalizumab, resizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, targeted therapy, biological therapy.

For citation: Nenashcheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emel'yanov A.V., Belevskiy A.S., Il'ina N.I., Knyazhetskaya N.P., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Demko I.V., Shul'zhenko L.V., Leshchenko I.V., Fassakhov R.S., Chernyak B.A., Nedashkovskaya N.G., Bobrikova E.N., Demina D.V. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): стр–стр (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-

Современные знания о роли специфических биологических факторов (клеточных и цитокиновых) в каскаде воспалительного ответа, лежащего в основе патогенеза тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), а также возможности генно-инженерной медицины

позволяют осуществлять целенаправленную (таргетную) коррекцию идентифицированных у конкретного пациента иммунопатологических нарушений, ответственных за поддержание тяжелой неконтролируемой формы бронхиальной астмы (БА), частично

или полностью рефрактерной к стандартным схемам лечения, в которые включаются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и другие контролируемые препараты [1].

С учетом высокой стоимости и избирательной эффективности предназначенных для терапии ТБА препаратов моноклональных антител (МАТ) следует особенно тщательно подходить к выбору препарата и селекции пациентов, основываясь на совокупности клинико-функциональных критериев и данных биомаркерной диагностики, получаемых для каждого конкретного больного, в сочетании с анализом данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и опыта реальной практики.

На сегодняшний день в России и мире зарегистрированы несколько классов иммунобиологических (иммунотропных, таргетных) препаратов МАТ для лечения ТБА – антитела, связывающие иммуноглобулин (Ig) E (анти-IgE – омализумаб), антагонисты интерлейкина (IL)-5 (анти-IL-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-IL-5Rα – бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4 / 13Rα – дупилумаб). Опубликованные результаты РКИ с применением указанных МАТ свидетельствуют о высокой их эффективности у больных ТБА Т2-эндотипа с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей (ДП) [2]. В то же время следует помнить о том, что понятие «Т2-эндотип» объединяет значительное число пациентов с неконтролируемой ТБА, страдающих аллергической и неаллергической БА; умеренно повышенным содержанием эозинофилов в крови и ДП и выраженной эозинофилией; тех, у кого аллергия играет ведущую роль в поддержании тяжести состояния, а также больных, у которых связь между обострениями БА, тяжестью ее течения и наличием диагностированной сенсibilизации к одному или нескольким аллергенам не установлена [3]. При наличии нескольких классов МАТ со схожими на первый взгляд показаниями

к их применению, безусловно, создается возможность выбора для практического врача, однако при этом требуется разработка согласованного алгоритма, позволяющего дифференцировать препараты для облегчения персонализированного выбора наиболее эффективного средства в каждом конкретном клиническом случае.

Современное представление о Т2-эндотипе тяжелой бронхиальной астмы и иммунологические основы эозинофильного воспаления

Развитие иммунобиологической терапии как метода лечения пациентов с ТБА привело к выделению 2 патогенетически обоснованных эндотипов, каждый из которых, хотя и не является однородным, однако отличается активностью специфических биомаркеров.

Наиболее распространенным среди всех пациентов с ТБА является Т2-эндотип, который характеризуется высокой активностью цитокинов, т. н. Т2-профиля – IL-4, -5, -9, -13. Данный эндотип проявляется преимущественно эозинофильным вариантом воспаления и реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (ТБА, клинически ассоциированная с аллергией [4, 5]) и / или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2-клеток (неаллергическая эозинофильная ТБА и фенотип сочетанной эозинофильной ТБА, обусловленный высокой активностью как атопических, так и неаллергических механизмов) [5, 6]). В качестве биомаркерной характеристики Т2-эндотипа следует отметить уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл и / или эозинофилов мокроты $\geq 2\%$ и / или уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) ≥ 20 ppb [4] (рис. 1).

В свою очередь, встречающийся значительно реже не-Т2-эндотип ТБА отличается отсутствием признаков эозинофильного воспаления (эозинофилы крови < 150 кл. / мкл и эозинофилы мокроты $< 2\%$ и FeNO < 20 ppb) и сопряжен с определением

Не-Т2-эндотип ТБА Эозинофилы крови < 150 кл. / мкл и эозинофилы мокроты $< 2\%$ и FeNO < 20 ppb [4]	Т2-эндотип ТБА Эозинофилы крови ≥ 150 кл. / мкл и / или эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и / или FeNO ≥ 20 ppb [4]		
Th1 и Th17 клетки (возможно ILC1, ILC3), IL-17, IL-1β, TNF-α • ТБА с нейтрофильным паттерном воспаления в ДП (нейтрофилы мокроты > 61 — $\geq 76\%$ [7, 8]) или • Малогранулоцитарная ТБА [7, 8]	ТБА, клинически ассоциированная с аллергией (с нормальным или повышенным уровнем эозинофилов крови и ДП) [5, 6] Преобладающий Th2-ответ IL-4, -5, -9, -13	Сочетанная эозинофильная ТБА (атопические и неаллергические механизмы) [1] Th2 + ILC ₂ механизмы IL-4, -5, -9, -13	Неаллергическая эозинофильная ТБА [5, 6] ILC ₂ -ассоциированная эозинофилия IL-5, -9, -13
Смешанная гранулоцитарная ТБА (с повышенным уровнем нейтрофилов и эозинофилов в мокроте) [7, 8]			

Рис. 1. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы
 Примечание: ТБА – тяжелая бронхиальная астма; IL – интерлейкин; ДП – дыхательные пути.
 Figure 1. Phenotypic heterogeneity of severe bronchial asthma

в ДП нейтрофильного или малогранулоцитарного паттернов воспаления [7, 8]. В то же время в ряде случаев отмечается *смешанная гранулоцитарная форма ТБА* (нейтрофилы мокроты $> 61 - \geq 76$ % и эозинофилы мокроты ≥ 2 % [7, 8]), при которой сочетаются патогенетические черты обоих эндотипов (см. рис. 1).

Каскад воспалительных событий, вызванный Т2-цитокинами (IL-4, -5, -13), приводит в конечном итоге к ключевым патогенетическим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов, гиперсекреции слизи и ремоделированию ДП [9, 10].

Атопический фенотип БА, ассоциированный с эозинофильным типом воспаления ДП, подтверждается у 71–77 % больных ТБА [11, 12]. Известно, что основу иммунологических нарушений при атопической БА составляет преобладание Th2-иммунного ответа, развивающегося в нижних ДП в ответ на аллергенный стимул [11]. При этом дендритные клетки, активированные аларминами бронхиального эпителия (IL-33, TSLP, IL-25) и презентующие аллерген, запускают трансформацию наивных Т-клеток в Th2 CD4⁺-клетки, которые характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и являются источником секреции цитокинов Th2-профиля (IL-4, -5, -13, -9) [13].

Важнейшую роль в последующем процессе формирования аллергического воспаления играет IL-4, который стимулирует переключение продукции иммуноглобулинов в В-клетках таким образом, что они производят специфические к аллергену IgE (sIgE). В свою очередь, sIgE, связываясь с FcεRI-мембранными рецепторами тучных клеток и базофилов, приводят к их сенсibilизации. Последующий контакт с аллергеном фиксированных на тучных клетках sIgE вызывает активацию клеток, синтез и высвобождение ими провоспалительных медиаторов, запускающих раннюю и позднюю (опосредованную, в т. ч. эозинофилами) стадии аллергической реакции, приводящих к развитию бронхиальной гиперреактивности и основным проявлениям атопической БА [13, 14].

Другой немаловажный продукт неселективной секреции активированных Th2-клеток при аллергической БА – IL-5, который является важнейшим фактором формирования и поддержания эозинофильного воспаления, поскольку контролирует рекрутинг и созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, инициирует миграцию эозинофилов в кровь, стимулирует созревание и формирование в них гранул с медиаторами воспаления, инфильтрацию эозинофилов в легких и перемещение в очаг воспаления, а также увеличивает их выживаемость в тканях. Все это приводит к быстрому и значительному увеличению пула IL-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях [15].

IL-9 – это фактор роста тучных клеток, который также стимулирует IL-4-индуцированную продукцию антител в В-клетках, а также может индуцировать метаплазию бокаловидных клеток [9, 16].

IL-13 индуцирует переключение секреции Ig в В-клетках с IgM на IgE, способствует увеличению выживаемости тучных клеток, усилению ремоделирования стенок бронхов, повышению проницаемости бронхиального эпителия. IL-13 также участвует в повышении тканевой представленности эозинофилов за счет лучшей их адгезии к эндотелию сосудов и пенетрации в ткани, не оказывая при этом значимого влияния на развитие системной эозинофилии, в отличие от IL-5 [15].

Таким образом, неконтролируемое эозинофильное воспаление в ДП, реализуемое посредством скоординированного воздействия цитокинов и хемокинов, включая, прежде всего, IL-5, а также IL-13, эотаксины и адгезивные молекулы – Р-селектин и адгезивная молекула сосудистых клеток-1, является естественным компонентом патогенеза аллергической БА, связанного с секрецией Th2-клетками т. н. цитокинов Т2-профиля [8].

Важно отметить, что при неаллергической БА путь активации ILC2-клеток также обеспечивает выработку некоторых цитокинов Т2-профиля – IL-5, -9 и -13, что объясняет развитие эозинофилии крови и ДП у пациентов с неатопической эозинофильной БА (ЭБА). При этом для активации врожденных лимфоидных клеток 2-го типа не требуется воздействие аллергенного стимула – продукция значимых для развития эозинофильного воспаления IL-5 и IL-13 осуществляется в ответ на высвобождение аларминов из поврежденного бронхиального эпителия, в т. ч. под влиянием неспецифических триггеров (курение, поллютанты, вирусы и др.) [10].

Указанные механизмы развития эозинофильного воспаления через активацию Th2- и ILC2-клеток не являются взаимоисключающими и могут синергично усиливать выраженность эозинофильного воспаления при ТБА. Так, высвобождение аларминов (IL-33, TSLP, IL-25) поврежденными эпителиоцитами бронхов вследствие развивающегося в бронхиальной стенке аллергического воспаления приводит к активации ILC2-клеток. Кроме того, аутокринное действие IL-9, секретлируемого Th2 / ILC2-клетками, способствует повышению их выживаемости, а также стимулирует к продукции цитокинов Т2-профиля и, следовательно, приводит к усилению эозинофильного воспаления. Клинически это может выражаться в прогредиентном ухудшении течения БА и снижении ответа на стандартную базисную терапию у пациента с ранее диагностированной аллергической формой заболевания [16].

Таким образом, патогенетическая природа эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе БА является сложной и гетерогенной, а механизмы, лежащие в его основе и связанные с активацией Th2- и / или ILC2-клеток, не всегда четко разграничены (как, например, ILC2-ассоциированная эозинофилия при тяжелой неаллергической ЭБА). Зачастую эти пути формирования эозинофильного воспаления реализуются одновременно с различной степенью выраженности (аллергическая ЭБА), стимулируя друг друга в зависимости от влияния эндогенных и средо-

вых факторов, чем можно объяснить, вероятно, многообразии клинических проявлений и неоднородности ответа ТБА Т2-эндотипа на проводимую базисную терапию, включая использование препаратов МАТ.

Стратегии таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы и предикторы эффективности препаратов моноклональных антител в лечении тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа

Анти-IgE стратегия таргетной терапии тяжелой атопической бронхиальной астмы

Омализумаб стал первым лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения среднетяжелой и тяжелой плохо контролируемой БА, клинически ассоциированной с аллергией. Омализумаб выпускается в форме раствора для подкожного введения в предварительно заполненных шприцах по 75 и 150 мг препарата, а также в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах, содержащих 150 мг препарата. Препарат назначается подкожно каждые 2–4 нед. взрослым и детям с 6-летнего возраста. Дозирование препарата осуществляется с учетом возраста и массы тела больного, частоты введения, исходного уровня IgE (расчет дозы приводится в пределах исходного уровня IgE > 30–1 500 МЕ / мл)¹.

Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные IgG1k МАТ, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его. Комплексы «омализумаб–IgE» не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [17, 18]. При лечении омализумабом пациентов с атопической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεR1-рецепторов к IgE на поверхности базофилов и дендритных клеток, снижение выброса гистамина (после стимуляции аллергеном *in vitro*) [19], сокращение числа IgE-несущих клеток, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение количества эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки бронхов [20].

По данным клинических исследований при назначении омализумаба продемонстрировано значимое снижение числа обострений, снижение дозы ИГКС и потребности в терапии, при которой купируются симптомы у взрослых и детей, страдающих атопической формой ТБА [21–23]. У взрослых при терапии омализумабом также отмечено небольшое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), сопровождаемое уменьшением тяжести симптомов заболевания [21]. У детей в результате терапии омализумабом отмечалось улучшение контроля над БА и увеличение ОФВ₁, а также снижение частоты госпитализаций по поводу БА [23].

Несмотря на то, что ключевой биологической мишенью омализумаба является IgE, все же уровень

свободного IgE не является значимым прогностическим маркером для предсказания ответа на терапию данным препаратом [24].

Длительное время FeNO рассматривался в качестве неинвазивного биомаркера, отражающего активность эозинофильного воспаления при БА. Действительно, эозинофилия крови, мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и биоптатов бронхов часто прямо коррелирует с содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА [25–27]. В то же время активация NO-синтазы с последующим повышением секреции FeNO бронхиальными эпителиоцитами является результатом прежде всего повышенной активности IL-4 и -13 на фоне неконтролируемого Th2-воспаления при аллергической и сочетанной ЭБА [25]. В отличие от уровня общего IgE, уровень FeNO в настоящее время может рассматриваться в качестве более чувствительного биомаркера для предсказания выраженности ответа на анти-IgE-терапию [28].

Клиническая эффективность омализумаба в виде статистически значимого снижения частоты обострений продемонстрирована у больных с высоким уровнем основных биомаркеров Т2-эндотипа – повышенной активностью FeNO (≥ 19,5 ppb), сывороточного периостина (≥ 50 нг / мл) и эозинофилией крови (≥ 260 кл. / мкл) [28].

Таким образом, **наиболее выраженный эффект от анти-IgE-терапии следует ожидать у больных атопической ТБА, симптомы и обострения которой клинически ассоциированы с аллергической сенсibilizацией (преимущественно к круглогодичным, реже к сезонным аллергенам), подтвержденной положительными результатами кожного *prick*-тестирования и / или серологического определения аллерген-специфических IgE [4], повышенным уровнем Т2-биомаркеров (эозинофилы крови ≥ 260 кл. / мкл; FeNO ≥ 19,5 ppb) [4, 22, 28, 29]. Сочетание с аллергическим ринитом и другой аллергопатологией, а также манифестация БА в детстве и молодой возраст пациента ассоциированы с более выраженным ответом на лечение [4, 30], что, очевидно, подчеркивает более высокую значимость аллергического IgE-опосредованного воспаления в качестве ведущего драйвера тяжести в патогенезе БА у лиц молодого возраста.**

Анти-IL-5 и анти-IL-5Rα-стратегии таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы эозинофильного фенотипа

В настоящее время зарегистрированы 3 препарата МАТ, при назначении которых подавляются эозинофилия крови и эозинофильное воспаление ДП вследствие снижения эозинофил-пролиферативных эффектов IL-5. Меполизумаб и реслизумаб относятся к категории лигандных ингибиторов – гуманизированных IgG1k (меполизумаб) и IgG4k (реслизумаб) МАТ, непосредственно связывающих циркулирующий и тканевый IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар (омализумаб): ЛСР-000082 от 10.03.16. и ЛП-004376 от 17.07.17. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 09.03.20].

на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня IL-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме (до 40 и 55 кл. / мкл крови на фоне терапии меполизумабом и реслизумабом соответственно) [31–34]. В отличие от лигандных МАТ к IL-5, прием бенрализумаба вызывает полное или почти полное истощение количества эозинофилов в крови, поскольку, связываясь на поверхности эозинофилов и базофилов со специфическими рецепторами, не только препятствует их стимуляции IL-5, но и активирует Fcγ3IA-рецептор NK-клеток,

макрофагов и нейтрофилов, индуцируя активный апоптоз эозинофилов через механизм антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности² [35].

Ключевые особенности по анти-IL-5 / 5Rα-препаратам представлены в табл. 1.

Далее более подробно рассматриваются некоторые аспекты эффективности анти-IL-5 терапии ТБА на примере меполизумаба.

Меполизумаб является первым из зарегистрированных анти-IL-5-препаратов в мире; характеризу-

Таблица 1
Анти-IL-5/5Rα препараты моноклональных антител при лечении тяжелой бронхиальной астмы
Table 1
Anti-IL-5/5Rα monoclonal antibody preparations in the treatment of severe bronchial asthma

	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб
Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах по 100 мг ³	Концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий по 100 мг 1 флакон ⁴	Раствор для подкожного введения в форме предварительно заполненных шприцев по 30 мг ²
Зарегистрированные показания в России	В качестве дополнительной поддерживающей терапии ТБА эозинофильного профиля у пациентов старше 6 лет, а также для лечения ЭГПА (синдром Черджа–Стросс) у пациентов старше 18 лет ³	Предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшение функции легких у взрослых пациентов (с 18 лет), страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ИГКС ⁴	Тяжелая БА с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов (с 18 лет) в качестве дополнительной поддерживающей терапии ²
Расчет дозы и кратность введения при ТБА	Взрослым и детям ≥ 12 лет фиксировано 100 мг, 1 раз каждые 4 нед. Детям с 6 до 12 лет фиксировано 40 мг, 1 раз каждые 4 нед. ³	Рассчитывается по массе тела пациента 3 мг / кг 1 раз каждые 4 нед. ⁴	Фиксировано 30 мг каждые 4 нед. для первых 3 доз и далее – каждые 8 нед. ²
Способ введения	Подкожная инъекция в область плеча, бедра или живота ³	Внутривенно, инфузионно в течение 20–50 мин ⁴	Подкожная инъекция в область плеча, бедра или живота ²
Рекомендуемый уровень эозинофилов крови до начала терапии	≥ 150 кл. / мкл на начало терапии или ≥ 300 кл. / мкл в течение предшествующих 12 мес. [22, 36, 38, 39]	≥ 400 кл. / мкл на начало терапии [22, 33, 37]	≥ 300 кл. / мкл на начало терапии [22, 40–42]
Снижение частоты всех обострений БА vs плацебо*	На 53–58 % (в общей популяции) [39, 43] При исходной частоте обострений ≥ 2 в год и уровне эозинофилов крови: ≥ 300 в 1 мкл – на 61 % ≥ 400 в 1 мкл – на 68 % ≥ 500 в 1 мкл – на 73 % [45]	На 50–59 % (при исходном уровне эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл в общей популяции) [44]	На 42 % (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл в общей популяции) [40, 41]
Частота обострений с обращением за неотложной помощью или госпитализацией vs плацебо*	Снижение на 64 % (в общей популяции при исходной частоте обострений ≥ 2 в год) [22, 46]	Снижение на 33 % (при исходном уровне эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл в общей популяции) [22]	Снижение на 55 % (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл в общей популяции) [22]
Влияние на значение ОФВ ₁ до бронходилатации vs плацебо*	Увеличение на 98–120 мл (при уровне эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл) [39, 43], на 128 мл (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл) [45]	Увеличение на 90–126 мл (при уровне эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл) [33]	Увеличение на 116–159 мл (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл) [40, 41]
Влияние на контроль БА vs плацебо*	Улучшение по АСQ-5 на 0,44–0,52 балла (при уровне эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл), на 0,55–0,73 балла (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл) и на 0,76 балла (при уровне эозинофилов крови ≥ 500 кл. / мкл) [45, 46]	Улучшение по АСQ-7 на 0,25 балла (при уровне эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл) [33]	Улучшение по АСQ-6 на 0,25–0,29 балла (при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл) [40, 41]
Влияние на качество жизни vs плацебо*	Улучшение по SGRQ на 7 баллов (при уровне эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл) [45]	Улучшение по AQLQ на 0,27 баллов (уровне эозинофилов ≥ 400 в 1 мкл) [47]	Улучшение по AQLQ на 0,24–0,3 балла (все пациенты, 48–56 нед.) [40, 41]

Продолжение табл. 1. см. на стр. 234

² Инструкция по медицинскому применению препарата Фазенра (бенрализумаб) ЛП-005492 от 15.10.19. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 09.03.20].

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала (меполизумаб) ЛП-004794 от 12.11.18. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 09.03.20].

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб) ЛП-004265 от 28.04.17. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 09.03.20].

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 233

Влияние на снижение дозы сГКС vs плацебо*	Снижение медианы суточной дозы сГКС на 50 % (28 нед. терапии) [46]	Оценка влияния на дозы регулярно применяемых сГКС не проводилась	Снижение медианы суточной дозы сГКС на 50 % (28 нед. терапии) [42]
	Вероятность снижения суточной дозы сГКС до уровня < 5 мг выше в 2,45 раза (28 нед. терапии) [46]		Вероятность снижения суточной дозы сГКС до уровня < 5 мг выше в 2,74 раза (28 нед. терапии) [42]
	Вероятность полной отмены сГКС выше в 1,67 раза (28 нед. терапии) [46]		
	Постепенное уменьшение медианы суточной дозы сГКС вплоть до 0 мг в сутки при долгосрочной терапии [48]		

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; * – результаты исследований по препаратам не следует сравнивать между собой. Прямые сравнительные исследования не проводились.
Note: *, the results of drug studies should

ется длительным периодом наблюдения (> 4,5 года) по данным контролируемых исследований [48]. Продемонстрировано многогранное влияние меполизумаба на наиболее значимые клинические характеристики заболевания у пациентов с ТБА и анамнезом ≥ 2 обострений за предшествующий год, независимо от наличия или отсутствия потребности в регулярном применении сГКС при уровне эозинофилов крови на момент начала терапии ≥ 150 или ≥ 300 кл. / мкл за предыдущие 12 мес. Данное влияние выражалось в снижении общей частоты обострений и частоты обострений БА, при которых потребовалась госпитализация, улучшении функции легких, а также в раннем (уже на 4-й неделе лечения) и значимом улучшении качества жизни и контроля над БА [39, 43, 45, 46] (см. табл. 1).

По данным исследований продемонстрирована эффективность меполизумаба в отношении снижения частоты обострений у больных ТБА Т2-эндотипа как при умеренном повышении уровня эозинофилов в крови (снижение на 57 и 64 % vs плацебо при исходном уровне эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл. / мкл крови соответственно), так и при выраженной эозинофилии крови (уменьшение частоты обострений на 70 и 85 % vs плацебо при исходном значении эозинофилов крови ≥ 400 и ≥ 750 кл. / мкл соответственно). Также более высокий уровень эозинофилов в крови на начало терапии соответствовал более выраженному влиянию на контроль над БА и качество жизни больных [49].

Клиническая эффективность меполизумаба в виде снижения частоты обострений ТБА проявлялась как у больных с положительным атопическим статусом, так и у лиц с отрицательным результатом обследования на сенсibilизацию к аэроаллергенам (снижение частоты обострений на 56 и 57 % vs плацебо соответственно). Исходный уровень общего IgE также не оказывал влияния на эффективность меполизумаба в отношении снижения частоты обострений у больных ТБА эозинофильного профиля [50].

По результатам ретроспективного анализа исследования DREAM, в который были включены пациенты как с положительным атопическим статусом, так и без такового, подтверждено, что исходное значение FeNO (в отличие от уровня эозинофилов крови на начало лечения) не является значимым пре-

диктором эффективности для меполизумаба. При уровне эозинофилов в крови ≥ 150 кл. / мкл продемонстрировано значимое снижение частоты обострений и улучшение функции легких как в группе с высоким значением FeNO (≥ 25 ppb), так и у пациентов с низким уровнем данного биомаркера (< 25 ppb) [51].

В исследовании OSMO продемонстрирована эффективность меполизумаба у больных ТБА Т2-эндотипа с уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл и предшествующим опытом неуспешной анти-IgE-терапии (омализумаб) [52].

По данным ретроспективного совокупного анализа результатов исследований MENSA и MUSCA у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл наблюдалось снижение частоты обострений на фоне терапии меполизумабом в сравнении с эффектом плацебо на 63, 69 и 72 % при наличии ≥ 2, ≥ 3 и ≥ 4 обострений за предшествующие 12 мес. терапии соответственно. Таким образом, так же, как и влияние более высокого уровня исходной эозинофилии крови, анамнез более частых обострений БА за предшествующий началу терапии год ассоциировался с более выраженным снижением частоты обострений [49]. Данные закономерности являются класс-специфическими и могут быть рассмотрены в качестве прогностических маркеров положительного эффекта для данного вида лечения.

Применение меполизумаба в фиксированной дозе 100 мг подкожно каждые 4 нед. оказалось эффективным как у пациентов с нормальной массой тела, так и у больных с избыточной массой тела и ожирением. По данным ретроспективного анализа объединенных данных исследований MENSA и MUSCA, при приеме меполизумаба отмечено эффективное снижение уровня эозинофилов крови независимо от массы тела и индекса массы тела, частоты клинически значимых обострений, а также продемонстрировано статистически значимое улучшение качества жизни и контроля над БА [49].

Таким образом, **анти-IL-5 и анти-IL-5Rα-стратегии таргетной терапии следует рассмотреть для пациентов с тяжелой аллергической, неаллергической или сочетанной ЭБА при наличии персистирующей эозинофилии крови (≥ 150 кл. / мкл – для меполизумаба; ≥ 300 кл. / мкл – для бенрализумаба;**

≥ 400 кл. / мкл – для реслизумаба) и повторяющихся эпизодов обострений БА за предшествующие 12 мес. [4, 45, 53]. При этом в качестве факторов, свидетельствующих в пользу выбора препаратов, блокирующих эффекты IL-5, также следует рассмотреть более выраженную и устойчивую эозинофилию крови (≥ 300 кл. / мкл, включая гиперэозинофильные состояния) и большее число обострений в анамнезе, а также такие признаки, как дебют БА во взрослом возрасте, сочетание с полипозным риносинуситом и потребностью в сГКС > 50 % времени в году [4, 22, 44, 45, 54].

Анти-IL-4/13Rα стратегия таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим МАТ (IgG4), которое специфически связывается с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, блокируя передачу их сигналов и снижая миграцию эозинофилов в ткани, уменьшая активацию В-лимфоцитов и их переключение на синтез IgE, секрецию общего и аллерген-специфических IgE, с влиянием на гиперсекрецию слизи и ремоделирование ДПП⁵.

Дупилумаб выпускается в форме раствора для подкожного введения в предзаполненных шприцах по 200 или 300 мг препарата МАТ. В России дупилумаб зарегистрирован в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднего и тяжелого течения у пациентов с эозинофильным фенотипом в возрасте не моложе 12 лет или больных гормонально-зависимой БА, получающих пероральные ГКС, а также по показанию – при atopическом дерматите среднетяжелого и тяжелого течения у подростков с 12 лет и взрослых при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению⁵.

При ТБА начальная доза препарата составляет 400 мг (2 инъекции по 200 мг), затем – по 200 мг каждые 2 нед. Доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 нед. Для пациентов с сГКС-зависимой БА или сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом начальная доза составляет 600 мг (2 инъекции по 300 мг), затем – по 300 мг каждые 2 нед.⁵.

По результатам исследований при лечении дупилумабом заметно снижался уровень FeNO [55] и концентрации эотаксина-3, общего IgE, аллерген-специфического IgE, тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC) и периостина у пациентов с БА по сравнению с плацебо⁵.

В исследовании эффективности и безопасности дупилумаба (Castro M., 2018) включены пациенты (n = 1 902) со среднетяжелой и тяжелой БА независимо от уровня эозинофилов крови, FeNO и общего IgE, преимущественно с положительным atopическим статусом (> 80 %). По данным субгруппового анализа данных (по исходному уровню эозинофилов

крови ≥ 150 и < 150 кл. / мкл, а также по уровню FeNO ≥ 25 и < 25 ppb) подтверждено статистически значимое умеренное снижение частоты обострений при применении обеих дозировок дупилумаба в сравнении с плацебо при наличии хотя бы одного положительного значения биомаркера T2-воспаления (FeNO ≥ 25 ppb и / или уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл). Более выраженное снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с FeNO ≥ 25 ppb и ≥ 150 эозинофилов в 1 мкл крови (снижение относительного риска обострений на 65–68 % в сравнении с плацебо) [56].

В целом в исследованиях прослеживается отчетливая связь между активностью двух (вероятно, ключевых для прогнозирования эффективности дупилумаба) биомаркеров T2-воспаления (уровень FeNO и число эозинофилов крови на начало лечения) и выраженностью влияния на ключевые характеристики заболевания. Так, в подгруппе с более высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70 % в сравнении с плацебо), так же, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 в 1 мкл) отмечено снижение риска обострений на 66–67 % в сравнении с плацебо [56].

Схожие закономерности обнаружены и в отношении влияния данного вида терапии на функцию легких. Так, в популяции больных с исходным уровнем эозинофилов крови ≤ 150 кл. / мкл и FeNO < 25 ppb при терапии дупилумабом продемонстрировано умеренное различие ОФВ₁ до бронходилатации vs плацебо (< 100 мл). Однако с ростом активности данных биомаркеров эффективность препарата по влиянию на ОФВ₁ значимо возрастала, при этом наиболее выраженное различие с плацебо наблюдалось у больных с исходным значением FeNO ≥ 50 ppb (среднее значение составило 300 мл для дозы 200 мг и 390 мл – для дозы 300 мг, вводимых каждые 2 нед.). Интересно, что в число предикторов статистически значимого влияния дупилумаба на пре-ОФВ₁, помимо исходно более высоких значений FeNO и эозинофилов крови, вошли также значение общего IgE и уровень сывороточного периостина [56].

Также продемонстрировано положительное влияние дупилумаба на контроль над БА и качество жизни больных [56].

В 24-недельном РКИ по оценке эффективности и безопасности в лечении больных сГКС-зависимой ТБА применение дупилумаба сопровождалось более высокой в сравнении с плацебо вероятностью снижения суточной дозы сГКС до уровня < 5 мг (статистически значимые различия с плацебо получены независимо от исходного уровня эозинофилов крови), а также более высокой вероятностью полной отмены сГКС (статистически значимые различия с плацебо получены для групп с исходной эозинофилией крови ≥ 150 и ≥ 300 кл. / мкл) [57].

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Дупиксент (дупилумаб). ЛП-005440 от 27.11.19. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 09.03.20].

В исследованиях по лечению ТБА при применении дупилумаба (анти-IL-4 / 13R α МАТ) у 4–13 % пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении ТБА⁵ [4, 57]. Данный факт может быть объяснен тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и -13 (что подтверждается снижением уровня эотаксина-3 в сыворотке крови [56]) и молекул адгезии сосудистых клеток [58, 59].

В то же время у некоторых пациентов (< 2 %) отмечалось критическое увеличение уровня эозинофилов $\geq 5\ 000$ кл. / мкл⁵.

В инструкции по медицинскому применению препарата Дупиксент указано, что у некоторых взрослых больных на фоне лечения наблюдалось развитие эозинофильной пневмонии и васкулита, соответствующих эозинофильному гранулематозу с полиангиитом (ЭГПА) (синдром Черджа–Стросс)⁵. F.Menzella et al. (2019) также описано развитие эозинофильной пневмонии у пациента с ТБА на фоне применения дупилумаба [60].

Убедительные данные о наличии связи между назначением дупилумаба и развитием данных нежелательных явлений в настоящее время отсутствуют⁵. Нельзя исключить, что описанные случаи были связаны с ЭГПА, проявившимся в результате снижения дозы оральных ГКС на фоне терапии дупилумабом. Следует помнить, что в ряде случаев ТБА с эозинофилией крови и ДП может быть одним из проявлений системной гиперэозинофильной патологии (например, ЭГПА), при которой исходные уровни эозинофилов крови достигают $\geq 1\ 000$ кл. / мкл, в связи с чем требуется тщательная верификация диагноза у каждого конкретного пациента с проявлениями ТБА и гиперэозинофилией крови для корректного назначения таргетных препаратов в соответствии с зарегистрированными показаниями к их применению. В случаях назначения терапии МАТ пациентам с очень высоким исходным уровнем эозинофилии дупилумаб следует применять с осторожностью, а при возможности выбора – отдавать предпочтение другим препаратам, снижающим уровень эозинофилов в крови и тканях.

Таким образом, выбор анти-IL-4 / 13R α -стратегии таргетной терапии может быть обоснован у боль-

*Таблица 2
Препараты моноклональных антител: предикторы эффективности при лечении тяжелой бронхиальной астмы эозинофильного фенотипа*

*Table 2
Monoclonal antibody preparations: predictors of efficacy in the treatment of severe bronchial asthma of the eosinophilic phenotype*

	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб	Дупилумаб	Омализумаб
Предикторы положительного ответа	Общие для анти-IL-5 / IL-5R α МАТ: <ul style="list-style-type: none"> неаллергическая эозинофильная БА, сочетанная / аллергическая ЭБА [4] персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 кл. / мкл)^{***} [4, 45] большое количество обострений за прошлый год^{***} [4, 45] дебют БА во взрослом возрасте^{**} [4, 44] полипоз носа^{**} [4, 54] низкая β_2-обратимость потребность в сГКС > 50 % времени за 1 год [4, 54] 			Аллергическая БА, сочетанная ЭБА [4]	Аллергическая БА (+ spec-IgE, + prick-тесты) [4]
	Специфичные для:			Сочетание с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени [4]	Связь обострений / симптомов БА с круглогодичным аллергеном* [4]
	меполизумаба	реслизумаба	бенрализумаба	Более выраженное улучшение ОФВ ₁ при более высоком значении общего IgE [56]	Общий IgE 30–1 500 кЕ / л / исходный уровень не определяет выраженность ответа [4, 24]
	Уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл на начало терапии или ≥ 300 кл. / мкл в течение 12 мес. (на фоне высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС) [38, 39]	Уровень эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл (на фоне средних / высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС) [33]	Уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл (на фоне высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС) [40–42]	Уровень эозинофилов крови ≥ 150 в 1 мкл и / или FeNO ≥ 25 ppb (на фоне средних / высоких доз иГКС / ДДБА \pm сГКС) [4]: <ul style="list-style-type: none"> более высокая прогностическая значимость при уровне эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл (> ОФВ₁ у сГКС-зависимых)^{***} [4] высокий уровень FeNO (≥ 50 ppb [17]; чем больше, тем больше ОФВ₁ и меньше тяжелых обострений [17])^{***} [4] 	Эозинофилы крови ≥ 260 в 1 мкл ^{**} [4, 28, 29] FeNO ≥ 20 ppb* [4] ($\geq 19,5$ ppb [22, 28])
≥ 2 обострения за предыдущие 12 мес. [38]	≥ 1 обострения за предыдущие 12 мес. [33]	≥ 1 обострения за предыдущий год (эффект выше при ≥ 2 обострениях за 12 мес.) [40–42]	Потребность в сГКС > 50 % времени в году [4] ≥ 1 обострения за предыдущий год [17] Назальные полипы [4, 62]	Начало БА в детстве* [4] Аллергический ринит и другая аллергия [63] Обострения в предыдущем году [4]	

Примечание: МАТ – моноклональные антитела; ЭБА – эозинофильная бронхиальная астма; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; *^{***},^{**} – значимость прогностического фактора согласно рекомендаций Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA).

Note: ^{***},^{**} – importance of the prognostic factor according to the recommendations of the Global Initiative for the Prevention and Treatment of Bronchial Asthma (GINA).

ных тяжелой аллергической и сочетанной ЭБА, особенно в сочетании с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени, а также у больных ТБА, получающих сГКС регулярно [4, 57]. В качестве предикторов более значимого положительного ответа для данного вида лечения следует отметить исходно высокий уровень FeNO (≥ 50 ppb) [4, 56], а также повышенный уровень эозинофилов в крови [4] и, вероятно, более высокое исходное значение общего IgE [56].

В обобщенном виде критерии, которые в настоящее время ассоциируются с более высокой вероятностью достижения положительного результата в лечении ТБА Т2-эндотипа для каждой из 3 стратегий таргетной терапии (анти-IgE, анти-IL-5, анти-IL-5R α и анти-IL-4/13R α), представлены в табл. 2.

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой Т2-эндотипа с позиции оптимального выбора иммунобиологического препарата

С целью оптимизации выбора биологического препарата для лечения ТБА Т2-эндотипа необходимо рассмотреть 3 типичных клинико-иммунологических профиля пациентов.

Тяжелая бронхиальная астма, клинически ассоциированная с аллергией (с нормальным или повышенным уровнем эозинофилов крови и дыхательных путей)

Известно, что тяжесть БА у пациента с атопией не всегда клинически ассоциирована с диагностированной у него сенсibilизацией к тем или иным аллергенам. Ключевой особенностью данного профиля

ТБА является наличие клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергена(-ов) и развитием симптомов / обострений БА. Также для аллергической БА характерно раннее развитие заболевания с манифестацией в детском возрасте, наличие сопутствующей аллергопатологии (атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии, анафилаксии при приеме лекарств), положительные аллергопробы при кожном тестировании (*prick*-тесты), выявление положительных сывороточных аллерген-специфических IgE, а также повышенный уровень общего IgE. Нередко аллергическая ТБА отличается тяжелым течением с детства, также возможно ее утяжеление во взрослом возрасте [4, 5].

В качестве стратегии выбора для лечения пациентов данного профиля может быть рассмотрена анти-IgE- (омализумаб) и анти-IL-4(13)R- (дупилумаб) терапия (предикторы наилучшего ответа представлены на рис. 2).

В качестве альтернативной стратегии лечения (см. рис. 2) может быть рассмотрено назначение анти-IL-5 препаратов, например, при невозможности расчета дозы омализумаба (общий IgE $> 1\ 500$ МЕ / мл)¹, а также при недостаточной эффективности предшествующего назначения других МАТ [52]. Вероятность положительного ответа на анти-IL-5-терапию повышается при выявлении у пациента персистирующей эозинофилии крови (≥ 300 кл. / мкл), а также частых, повторяющихся обострений (≥ 2 эпизодов за предшествующие 12 мес.) [4, 45].

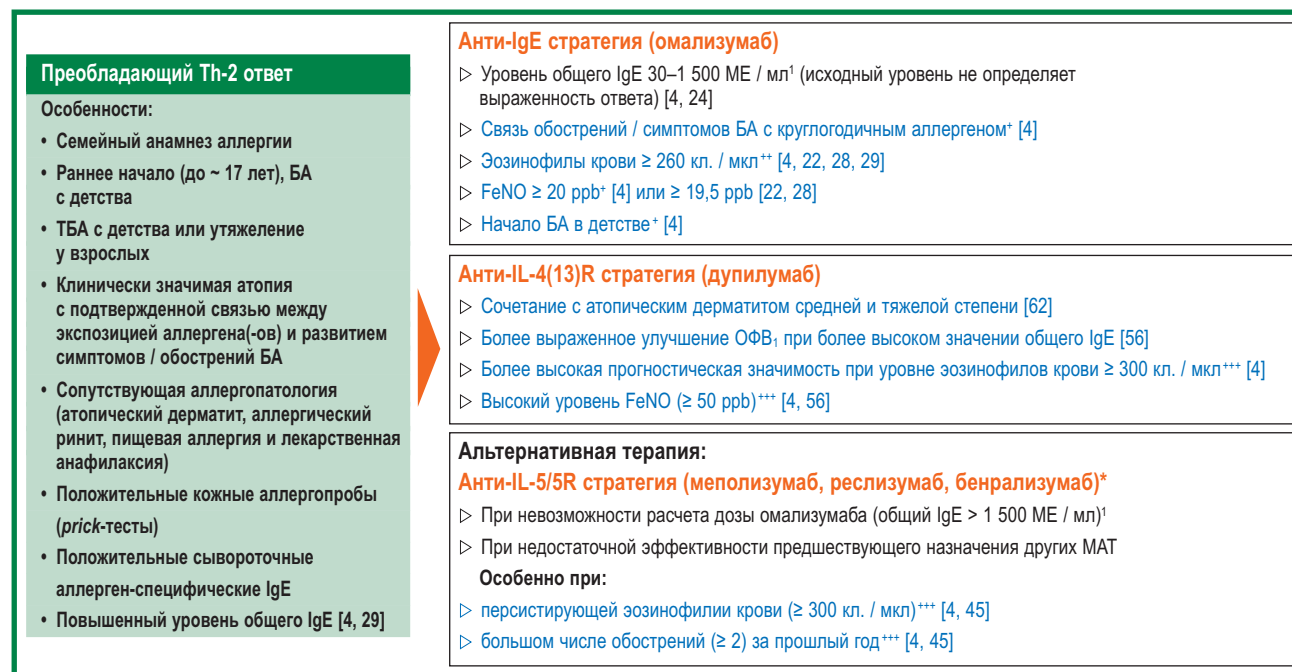


Рис. 2. Выбор стратегии таргетной терапии при тяжелой бронхиальной астме, клинически ассоциированной с аллергией
Примечание: ТБА – тяжелая бронхиальная астма; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; IL – интерлейкин; МАТ – моноклональные антитела; * – рекомендованный уровень эозинофилов крови для терапии меполизумабом составляет ≥ 150 кл. / мкл на начало лечения или ≥ 300 кл. / мкл в течение 12 мес. [38, 39], бенрализумабом – ≥ 300 кл. / мкл [40, 41], реслизумабом – ≥ 400 кл. / мкл [33] на начало лечения; **, *** – значимость прогностического фактора согласно рекомендаций Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA).

Figure 2. Choosing of a targeted therapy strategy for severe bronchial asthma clinically associated with allergies

Note: *, the recommended level of blood eosinophils for therapy with mepolizumab is ≥ 150 cells/ μ L at the treatment initiation or ≥ 300 cells/ μ L for 12 months [38, 39], for the treatment with benralizumab ≥ 300 cells/ μ L [40, 41] and for the treatment with reslizumab ≥ 400 cells/ μ L [33] at the treatment initiation; **, *** – importance of the prognostic factor according to the recommendations of the Global Initiative for the Prevention and Treatment of Bronchial Asthma (GINA).

Неаллергическая эозинофильная тяжелая бронхиальная астма. К фенотипу неаллергической ЭБА в настоящее время относятся больные БА преимущественно с поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления (проявляющимся высоким уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл), частыми обострениями, нередко потребностью в систематическом применении системных ГКС (сГКС) и неблагоприятным прогнозом естественного течения [6, 33, 64]. Персистирующее ограничение воздушного потока, воспаление дистальных отделов бронхов и формирование «воздушных ловушек» является общей чертой эволюции заболевания у таких больных. Общей для данной группы пациентов является также склонность к патологии верхних ДП (например, риносинуситы с назальными полипами) [6, 65]. При этом у пациентов отсутствуют клинико-иммунологические подтверждения наличия аллергической патологии (отсутствие доказанной связи ухудшения течения БА при контакте с аллергенами, отрицательные результаты кожного аллерготестирования и определения специфических IgE) [5, 6].

С учетом патогенеза эозинофильного воспаления (ключевая роль в формировании которого при отсутствии аллергического компонента отведена избыточной продукции IL-5 активированными ILC2-клетками) в качестве потенциальной стратегии лечения для данной группы больных может быть рассмотрено назначение анти-IL-5 / 5R-препаратов (меполизумаба, реслизумаба или бенрализумаба). Предикторы эффективности данной стратегии лечения представлены на рис. 3.

Следует отметить, что рекомендованный исходный уровень эозинофилов крови, ассоциированный с положительным эффектом, для терапии мепо-

лизумабом составляет ≥ 150 кл. / мкл на начало лечения или ≥ 300 кл. / мкл – в течение предшествующих 12 мес. [37, 38]; для терапии бенрализумабом – ≥ 300 кл. / мкл [40, 41], реслизумабом – ≥ 400 кл. / мкл [33] на начало лечения.

Поскольку блокада рецептора IL-13 сопровождается снижением выраженности эозинофильного воспаления в тканях, в качестве альтернативной стратегии может быть рассмотрено назначение анти-IL-4(13)R-терапии (дупилумаб) [4, 56].

Сочетанная эозинофильная бронхиальная астма. Данный фенотип ТБА характеризуется развитием и поддержанием эозинофильного воспаления как атопического, так и неаллергического генеза. Нередко это атопическая форма заболевания, модифицированная под воздействием внешнесредовых факторов (влияние аэрополлютантов, курения, хронических вирусных и бактериальных инфекций и т. д.). БА у таких пациентов может манифестировать в детстве, однако отличается прогрессирующим течением и значительно утяжеляется во взрослом возрасте. Атопическая природа заболевания может быть подчеркнута наличием сопутствующей аллергопатологии, подтверждается ухудшением течения БА после контакта с подозреваемыми аллергенами, положительными результатами кожного аллергологического тестирования и определением сывороточных аллерген-специфических IgE. Сочетанная ЭБА характеризуется персистирующей эозинофилией крови и / или мокроты, а также может сопровождаться развитием хронического риносинусита, в т. ч. в сочетании с назальным полипозом [4, 5].

Выбор таргетной терапии для данной группы больных предполагает возможность использования любой из 3 стратегий лечения (рис. 4).

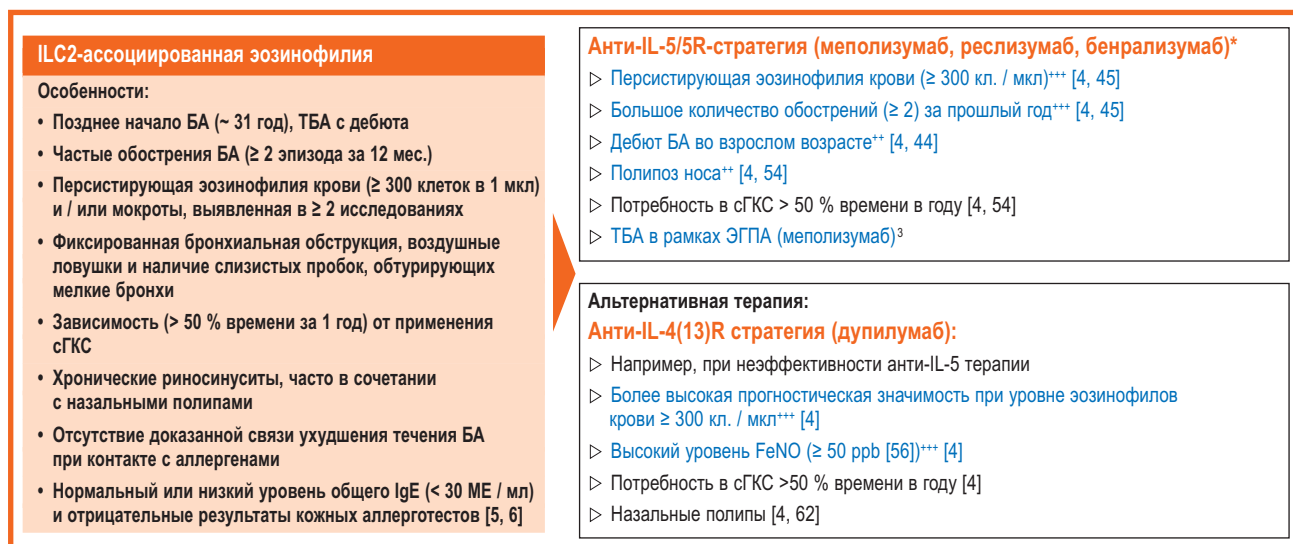


Рис. 3. Выбор стратегии таргетной терапии при тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астме

Примечание: IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; Ig – иммуноглобулин; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; * – рекомендованный уровень эозинофилов крови для терапии меполизумабом составляет ≥ 150 кл. / мкл на начало лечения или ≥ 300 кл. / мкл в течение 12 мес. [38, 39], для терапии бенрализумабом – ≥ 300 кл. / мкл [40, 41], реслизумабом – ≥ 400 кл. / мкл [33] на начало лечения; *, **, *** – значимость прогностического фактора согласно рекомендаций Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA).

Figure 3. Choosing of a targeted therapy strategy for severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma

Note: *, the recommended level of blood eosinophils for therapy with mepolizumab is ≥ 150 cells/ μ L at the treatment initiation or ≥ 300 cells/ μ L for 12 months [38, 39], for therapy with benralizumab ≥ 300 cells/ μ L [40, 41] and for therapy with reslizumab ≥ 400 cells/ μ L [33] at the treatment initiation; *, **, *** – importance of the prognostic factor according to the recommendations of the Global Initiative for the Prevention and Treatment of Bronchial Asthma (GINA).

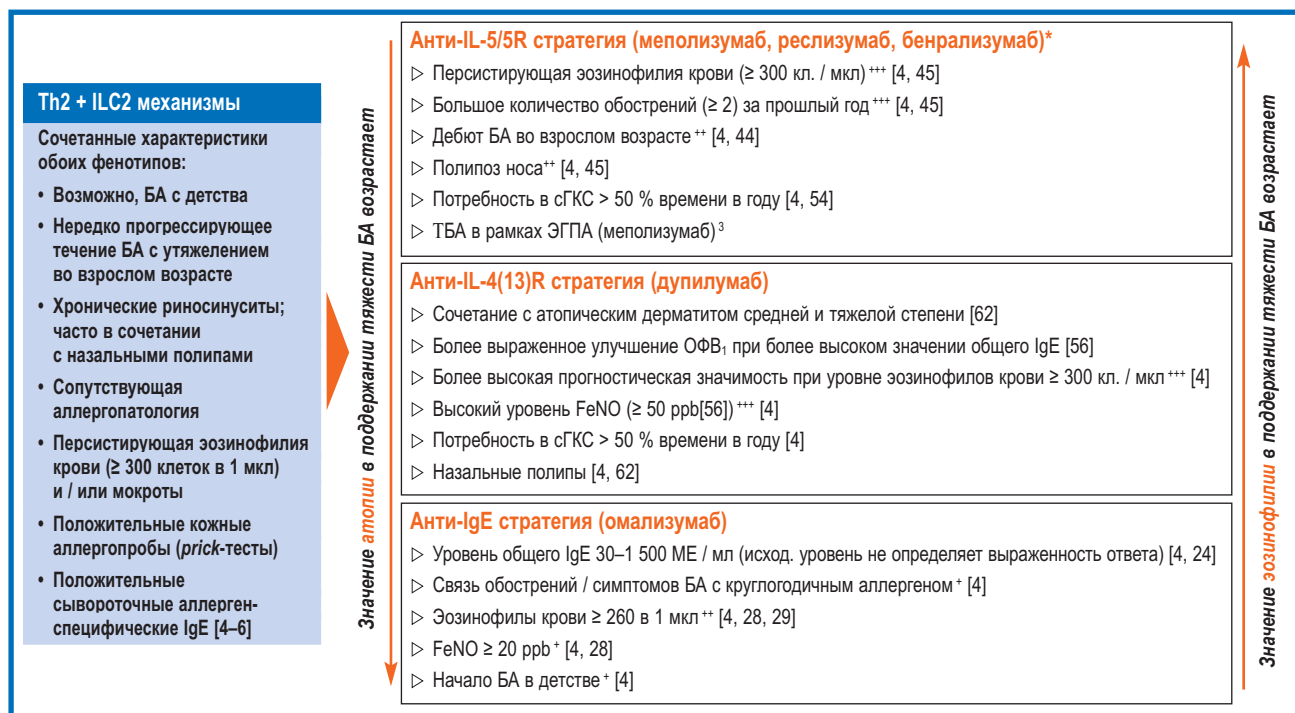


Рис. 4. Выбор стратегии таргетной терапии при сочетанной эозинофильной бронхиальной астме тяжелого течения
Примечание: IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Ig – иммуноглобулин; * – рекомендованный уровень эозинофилов крови для терапии меполизумабом составляет ≥ 150 кл. / мкл на начало лечения или ≥ 300 кл. / мкл в течение 12 мес. [38, 39], бенрализумабом – ≥ 300 кл. / мкл [40, 41], реслизумабом – ≥ 400 кл. / мкл [33] на начало лечения; +, **, *** – значимость прогностического фактора согласно рекомендаций Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* – GINA).

Figure 4. Choosing of targeted therapy strategy for combined severe eosinophilic bronchial asthma

Note: EGPA – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; *, the recommended level of blood eosinophils for therapy with mepolizumab is ≥ 150 cells/ μ L at the treatment initiation or ≥ 300 cells/ μ L for 12 months [38, 39], for the treatment with benralizumab ≥ 300 cells/ μ L [40, 41] and for the treatment with reslizumab ≥ 400 cells/ μ L [33] at the treatment initiation; +, **, *** – importance of the prognostic factor according to the recommendations of the Global Initiative for the Prevention and Treatment of Bronchial Asthma (GINA).

Корректное определение ключевого фактора в патогенезе, определяющего клиническую тяжесть заболевания, может быть залогом подбора максимально эффективного препарата для каждого конкретного пациента. Так, например, преобладание атопического компонента (клинически выраженная связь с аллергеном (чаще значение имеют круглогодичные аллергены), повышенный уровень FeNO и IgE, сочетание с аллергопатологией на фоне умеренной эозинофилии крови предполагают выбор в пользу анти-IgE- или анти-IL-4(13)R-препаратов [4]. При этом сочетанию ТБА с атопическим дерматитом средней или тяжелой степени наиболее соответствует назначение дупилумаба⁵ [4].

При позднем дебюте заболевания, частых повторяющихся обострениях БА, риносинусопатии и полипозе носа и придаточных пазух на фоне выраженной эозинофилии крови повышается вероятность значимого клинического эффекта от применения анти-IL-5-препаратов [4].

Фенотип эозинофильной ТБА (как аллергического, так и неаллергического генеза) в ряде случаев может быть проявлением системной эозинофильной патологии, в частности ЭГПА (синдром Черджа–Стросс). В связи с этим следует сохранять настороженность в отношении поиска системных проявлений у пациентов с устойчивой исходной гиперэозинофилией крови ($> 1\,000$ кл. / мкл). В настоящее время при лечении ЭГПА пациентам, достигшим

возраста 18 лет, назначается зарегистрированный анти-IL-5-препарат меполизумаб в дозе 300 мг однократно каждые 4 нед. [36].

Заключение

Принимая решение о выборе таргетной терапии, следует помнить о том, что ТБА у разных пациентов гетерогенна, а опции существующих сегодня биологических препаратов не являются универсальными, поскольку воздействуют на специфические факторы-мишени, вовлеченные в сложную кооперацию клеточных и гуморальных механизмов воспаления. Именно поэтому крайне важной представляется тщательная верификация клинико-иммунологического профиля пациента с выделением наиболее значимого звена в патогенезе, определяющего тяжесть заболевания в каждом конкретном случае.

В качестве маркеров для корректного биофенотипирования и, следовательно, предикторов эффективности таргетной терапии при лечении ТБА Т2-эндотипа следует обращать внимание на такие факторы, как наличие аллергенной сенсибилизации и ее связь с симптомами / обострениями БА, сопутствующая аллергопатология, уровень эозинофилов в крови и мокроте, значение показателя FeNO, воздействие потенциальных триггеров альтернативных путей воспаления (вирусные и бактериальные инфекции, аэрополлютанты, курение и др., неперено-

симось нестероидных противовоспалительных препаратов, полипозный риносинусит, возраст манифестации БА, коморбидная патология и т. д.).

Информация о раскрытии потенциального конфликта интересов

С.В.Федосенко является медицинским научным экспертом Акционерного общества «ГлаксосмитКляйн Трейдинг».

Information on Potential Conflicts of Interest

Sergey V. Fedosenko is a medical scientific expert at GlaxoSmithKline Trading Joint Stock Company.

Литература / References

- 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; 14 (3): 5–18.
- Edris A., De Feyter S., Maes T. et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 179. DOI: 10.1186/s12931-019-1138-3.
- Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 433–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528.
- Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
- Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI84144.
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
- Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38.
- Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
- Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: Lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 26–31.
- Durham A.I., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Trans. Res.* 2016; 167 (1): 192–203. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.004.
- Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19: 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
- Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (1): 45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
- Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
- Okayama Y., Matsumoto H., Odajima H. et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 167–177. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
- Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2689–2695. DOI: 10.1056/NEJMct055184.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
- Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
- Brusselle G., Michils A., Louis R. et al. «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir. Med.* 2009; 103 (11): 1633–1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
- Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
- Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002; 57: 383–387. DOI: 10.1136/thorax.57.5.383.
- Payne D.N., Adcock I.M., Wilson N.M., et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8, Pt 1): 1376–1381. DOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2101145.
- Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- Casale T.B., Chipps B.E., Rosénet K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
- Probst M., Gogolka A., Krüll M., Noga O. In search of clinically relevant parameters to monitor successful omalizumab therapy in allergic asthma. *Allergol. Select.* 2018; 2 (1): 49–55. DOI: 10.5414/ALX01377E.
- Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe

- eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
32. Pavord I.D., Korn S., Howard P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
 33. 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 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
 34. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5) 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 35. Sehmi R., Lim H.F., Mukherjee M. et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1529–1532. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.008.
 36. Harvey E.S., Langton D., Katelaris C. et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5). DOI: 10.1183/13993003.02420-2019.
 37. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
 38. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
 39. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
 40. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
 41. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α 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): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
 42. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
 43. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
 44. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
 45. 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): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
 46. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
 47. Weinstein S.F., Katial R.K., Bardin P. et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 589–596.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.021.
 48. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056.e5. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
 49. Albers F.C., Licskai C., Chanez P. et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir. Med.* 2019; 159: 105806. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105806.
 50. Humbert M., Albers F.C., Bratton D.J. et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir. Med.* 2019; 154: 69–75. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.004.
 51. Shrimanker R., Keene O., Hynes G. et al. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (10): 1308–1312. DOI: 10.1164/rccm.201903-0599LE.
 52. Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
 53. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf
 54. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
 55. Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol. Int.* 2019; 68 (2): 158–166. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
 56. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
 57. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
 58. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
 59. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.

60. Menzella F., Montanari G., Patricelli G. et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019; 15: 869–875. DOI: 10.2147/TCRM.S207402.
61. Busse W., Chupp G., Nagase H. et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1):190–200.e20. DOI: 10.1016/j.jaci. 2018. 08.031.
62. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (5): 469–479. DOI: 10.1001/jama. 2015.19330.
63. Yu C., Wang K., Cui X. et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (2): 196–208. DOI: 10. 1177/1945892419884774.
64. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711- 1754OC.
65. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100- 2015.
10. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology.* 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
11. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: Lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. DOI: 10. 1164/rccm.201107-1317PP.
12. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V. Korovina O.V. et al. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (12): 26–31 (in Russian).
13. Durham A.I., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Trans. Res.* 2016; 167 (1): 192–203. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.004.
14. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19: 977–979. DOI: 10.1038/nm. 3300.
15. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (1): 45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
16. Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell.* 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
17. Okayama Y., Matsumoto H., Odajima H. et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 167–177. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
18. Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2689–2695. DOI: 10.1056/ NEJMct055184.
19. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
20. Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm. 200312-1651OC.
21. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
22. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
23. Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10. 1183/09031936.00149812.
24. Brusselle G., Michils A., Louis R. et al. «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir. Med.* 2009; 103 (11): 1633–1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
25. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
26. Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax.* 2002; 57: 383–387. DOI: 10.1136/thorax.57.5.383.
27. Payne D.N., Adcock I.M., Wilson N.M., et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treat-

Поступила 10.04.20

References

1. Il'ina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N. et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2017; 14 (3): 5–18 (in Russian).
2. Edris A., De Feyter S., Maes T. et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 179. DOI: 10.1186/s12931- 019-1138-3.
3. Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V. et al. Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (4): 433–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528 (in Russian).
4. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
5. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI84144.
6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
7. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
8. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
9. Nenasheva N.M. Biological therapy of asthma: present and future. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (11): 30–38 (in Russian).

- ment with oral prednisolone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8, Pt 1): 1376–1381. DOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2101145.
28. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
 29. Casale T.B., Chipps B.E., Rosénet K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
 30. Probst M., Gogolka A., Krüll M., Noga O. In search of clinically relevant parameters to monitor successful omalizumab therapy in allergic asthma. *Allergol. Select.* 2018; 2 (1): 49–55. DOI: 10.5414/ALX01377E.
 31. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
 32. Pavord I.D., Korn S., Howard P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
 33. 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 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
 34. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5) 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 35. Sehmi R., Lim H.F., Mukherjee M. et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1529–1532. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.008.
 36. Harvey E.S., Langton D., Katelaris C. et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5). DOI: 10.1183/13993003.02420-2019.
 37. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
 38. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
 39. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
 40. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
 41. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α 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): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
 42. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
 43. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
 44. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
 45. 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): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
 46. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
 47. Weinstein S.F., Katial R.K., Bardin P. et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 589–596.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.021.
 48. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056.e5. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
 49. Albers F.C., Licskai C., Chanez P. et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir. Med.* 2019; 159: 105806. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105806.
 50. Humbert M., Albers F.C., Bratton D.J. et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir. Med.* 2019; 154: 69–75. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.004.
 51. Shrimanker R., Keene O., Hynes G. et al. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (10): 1308–1312. DOI: 10.1164/rccm.201903-0599LE.
 52. Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
 53. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
 54. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
 55. Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol. Int.* 2019; 68 (2): 158–166. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004.

56. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
57. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
58. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
59. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.
60. Menzella F., Montanari G., Patricelli G. et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019; 15: 869–875. DOI: 10.2147/TCRM.S207402.
61. Busse W., Chupp G., Nagase H. et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1):190–200.e20. DOI: 10.1016/j.jaci. 2018. 08.031.
62. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (5): 469–479. DOI: 10.1001/jama. 2015.19330.
63. Yu C., Wang K., Cui X. et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (2): 196–208. DOI: 10.1177/1945892419884774.
64. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
65. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.

Received: April 10, 2020