

Новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы

А.Ю. Крапошина^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹, С.В. Чубарова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Резюме

В обзоре приведены современные данные о новых возможностях терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА). Распространенность тяжелой астмы составляет от 3 до 10%, но именно для лечения данной группы пациентов расходуется более 80% средств, выделяемых на лечение заболевания в целом. Пациенты с тяжелой БА составляют особую категорию, так как традиционная терапия, эффективная у большинства больных БА, не позволяет контролировать заболевание. Гетерогенность и многоликость заболевания диктуют необходимость разработки персонализированного подхода, который невозможен без значительных финансовых и кадровых вложений. Понимание патогенетических путей, лежащих в основе развития воспаления при астме, явилось толчком к разработке таргетной терапии. Было разработано и одобрено пять генно-инженерных иммунобиологических препаратов для пациентов с тяжелой аллергической и (или) эозинофильной БА. Выбор правильного лекарства должен зависеть от правильного диагноза тяжелой астмы, понимания эндотипа пациента и учета специфических для него факторов. Стоит отметить, что все одобренные биопрепараты и большинство находящихся в настоящее время в разработке сосредоточены на Т2-иммунном ответе. Безусловно, существует огромный пул пациентов, у которых регистрируется другой тип воспаления. И поэтому, несмотря на быстрое развитие знаний в области таргетной терапии БА, необходимы дальнейшая расшифровка и углубление знаний о патофизиологических механизмах, в частности не Т2-воспаления, а также анализ опыта применения существующих препаратов для четкого понимания показаний и оценки эффективности и безопасности существующих методов лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, патогенез астмы, таргетная терапия, генно-инженерная биологическая терапия, маркеры Т2-эндотипа, эозинофильное воспаление

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Чубарова С.В. Новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2022;16(18):20–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-20-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New options for severe asthma

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Katser¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yuriy I. Abramov¹, Svetlana V. Chubarova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasnetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The review provides current data on new options for the treatment of severe bronchial asthma. The prevalence of severe asthma ranges from 3% to 10%, but it is for the treatment of this group of patients that more than 80% of the funds allocated for the treatment of the disease as a whole are spent. Patients with severe bronchial asthma make up a special category, since traditional therapy, effective in most patients with bronchial asthma, does not allow controlling the disease. Heterogeneity and multivariate disease dictate the need to develop a personalized approach, which is impossible without significant financial and personnel investments. Understanding the pathogenetic pathways underlying the development of inflammation in asthma was the impetus for the development of targeted therapies. Five genetically engineered immunobiological drugs have been developed and approved for patients with severe allergic and/or eosinophilic bronchial asthma. The choice of the right medication should depend on the correct diagnosis of severe asthma, understanding the patient's endotype, and accounting for patient-specific factors. It is worth noting that all approved biologics and most biologics currently in development focus on T2-immune response. To be sure, there is a huge pool of patients who register a different type of inflammation. And therefore, despite the rapid development of knowledge in the field of targeted therapy of bronchial asthma, further decoding and deepening of knowledge about the pathophysiological mechanisms, in particular non-T2 inflammation, as well as an analysis of the experience of using existing drugs to clearly understand the indications, as well as to assess the effectiveness and safety of existing treatments.

Keywords: severe bronchial asthma, asthma pathogenesis, targeted therapy, genetically engineered biological therapy, T2 endotype markers, eosinophilic inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Известно, что более 300 млн чел. по всему миру страдают БА [1]. К сожалению, современные исследования показывают, что даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [2]. За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости, что повышает социальную значимость БА [3]. В связи с этим ее адекватная терапия становится крайне важным вопросом с точки зрения общественного здоровья, социального благополучия и качества жизни больных, что приобретает особое значение в случае тяжелого течения БА. Гетерогенность и многоликость заболевания диктуют необходимость разработки персонализированного подхода, который невозможен без значительных финансовых и кадровых вложений. По данным различных авторов, распространенность тяжелой БА составляет от 3 до 10%, однако именно для лечения данной группы пациентов расходуется более 80% средств, выделяемых на лечение БА в целом [4]. Учитывая все вышесказанное, становится очевидным, что определение фенотипов и эндотипов БА в клинической практике, а также изучение и определение точных биомаркеров, воздействие на которые потенциально будет улучшать течение заболевания, представляют важнейшие задачи современной медицины [5–7].

Хорошо известно, что БА является заболеванием, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс с эпизодами обострений, клиническим проявлением которых является усиление симптомов болезни [8]. Около половины случаев смерти от обострения БА можно было бы предотвратить, следуя установленным стратегиям лечения.

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Неоднородность клинических проявлений БА находит свое отражение в выделении фенотипов заболевания [9]. Фенотип представляет собой набор клинико-функциональных и лабораторных характеристик, обусловленных взаимодействием генетических факторов и окружающей среды [10].

Традиционное фенотипирование БА классифицирует пациентов по следующим клиническим особенностям:

- триггерные факторы (аллергены, физическая нагрузка, перенесенные инфекции);
- возраст дебюта;
- сопутствующие заболевания (патологии верхних дыхательных путей, ожирение);

- ответ на лечение;
- зависимость от приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) [11].

Совсем недавно в ходе проведения масштабных исследований тяжелой астмы, таких как SARP [12], «Эндотипирование заболеваний дыхательных путей для персонализированной терапии» (ADEPT) [13] и U-BIOPRED [14], были применены алгоритмы кластеризации, включающие ряд клинических переменных: показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), опросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ), атопического статуса и эозинофилии крови. В зависимости от устойчивого сочетания признаков пациенты были разделены на большие группы, что позволило идентифицировать 5 следующих фенотипов БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- у людей с ожирением [11].

Эндотип астмы характеризуется наличием особого патофизиологического паттерна, обнаружение которого возможно с помощью определения специфических маркеров: уровень общего IgE, количество эозинофилов в индуцированной мокроте и оксид азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Молекулы, ответственные за развитие того или иного механизма заболевания, потенциально могут стать мишенью для патогенетической терапии [15].

Существует два основных эндотипа БА: с высоким и низким уровнем Т2-воспаления [16]. Как врожденный, так и адаптивный иммунитет играет важную роль в иммунологических механизмах астмы. У ряда пациентов с БА наблюдается дисбаланс в системе Т-лимфоцитов, который характеризуется преобладанием ответа Т-хелперных клеток 2 (Th2) над ответом Т-хелперов 1 (Th1). Т2-высокий эндотип часто связан с эозинофильным воспалением как при аллергической, так и при неаллергической БА [17].

Астма с высоким уровнем Т2-воспаления обычно представлена эозинофильным воспалением, которое может быть инициировано при помощи аларминов, таких как интерлейкин (IL) 25, IL-33 и стромальный тимический лимфопоэтин (TSLP). Алармины секретируются после активации бронхиального эпителия аллергенами, микроорганизмами или поллютантами. Известно, что на эпителии, выстилающем дыхательные пути, регистрируются Toll- и NOD-подобные рецепторы, способные распознавать консервативные молекулярные составляющие патогенов и сообщать об экзогенной опасности, вызывая каскад иммунных реакций. Ключевой реакцией взаимодействия патогенов с Toll-/NOD-рецепторами является активация секреции различных эффекторных молекул,

в том числе TSLP, IL-25 и IL-33, которые выступают в качестве соединяющих конструкций между врожденным и адаптивным иммунитетом [18, 19]. Исследования последних лет показывают, что скоординированная активность и перекрестная регуляция между TSLP, IL-25 и IL-33 выступают решающим событием для развития T2-иммунного ответа при БА [20].

При формировании аллергического ответа антиген, поступая в организм, поглощается антиген-представляющими клетками (АПК) – главным образом дендритными, чья роль заключается в анализе аминокислотных последовательностей антигена (АГ) и представления их CD⁴⁺ лимфоцитам. Последние могут поляризоваться на различные типы Т-клеток, каждому из которых присущ свой цитокиновый профиль. В рамках реализации аллергического типа воспаления ключевую роль играют Т-хелперы 2-го типа, продуцирующие IL-4, -5, -9, -13 [21, 22].

Цитокины 2-го типа активно привлекают эозинофилы, тучные клетки и базофилы в дыхательные пути, напрямую индуцируют синтез IgE и вносят свой вклад в осуществление таких патогенетических механизмов, как гиперсекреция слизи, субэпителиальный фиброз, что в конечном счете будет способствовать ремоделированию бронхов [23].

IL-4 и IL-13 в совокупности играют решающую роль в развитии аллергического паттерна [24, 25]. Важно отметить, что оба цитокина стимулируют переключение синтеза классов иммуноглобулинов на изотип IgE. Комплекс АГ и IgE, связанный с FcεR1-рецепторами, активирует передачу сигналов и ускоряет выброс провоспалительных цитокинов и медиаторов: гистамина, лейкотриенов, простагландинов [26, 27]. IL-13 к тому же способствует гиперплазии бокаловидных клеток и повышенной секреции слизи.

Также ключевым в каскаде реакций является IL-5: в перечень его функций входят активация и рекрутинг эозинофилов в костном мозге, что приводит к их активации и в дальнейшем к миграции клеток в ткани, а также выбросу IL-4 и IL-13, которые форсируют выброс IL-5, тем самым замыкают цикл патологических процессов, усугубляющих активность цитокинового фона [28].

Стоит обратить внимание на механизм развития T2-воспаления, реализующийся посредством ILC-2 клеток (innate lymphoid cells – врожденные лимфоидные клетки). Известно, что ILC-клетки являются представителями подмножества лейкоцитов, которые демонстрируют морфологию лимфоидных клеток, но не имеют маркеров происхождения лимфоцитов и рекомбинации VJ, которая отмечается у Т- и В-клеток, и, таким образом, являются частью врожденного иммунитета. Они подразделяются на три группы в зависимости от разновидности их транскрипционного фактора экспрессии и секреции цитокинов: ILC-1s (активируют CD⁴⁺, индуцируют выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF-α); ILC-2s (посредством взаимодействия GATA-3-фактора и RAR-рецепторов усиливают экспрессию IL-4, -5, -9, -13) и ILC-3s (участвуют в регуляции синтеза IL-17). Отсюда следует, что количество и функция этих клеток могут изменяться при различных патологиях. Установлено, что пациенты с аллергической БА имеют более высокую распространенность

ILC-2 в крови и продуцируют большее количество IL-5 и IL-13 в ответ на IL-33 или IL-25 по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы или пациентами с аллергическим ринитом [29].

Менее изученным является эндотип с низким уровнем T2-воспаления. В его основе лежит нейтрофильное, или малогранулоцитарное, воспаление, ключевую роль в развитии которого играют такие интерлейкины, как IL-8, IL-17, IL-22 [30, 31]. Для пациентов, имеющих низкий уровень T2-воспаления, отмечаются характерные клинические черты, такие как поздний дебют заболевания и наличие в анамнезе ожирения и курения. Каскад патологических реакций у таких пациентов вызывается различными триггерами, такими как инфекции, сигаретный дым и поллютанты. Развитие данного воспаления связано с IL-17, который, в свою очередь, может стимулировать формирование нейтрофильного воспаления бронхиальной стенки путем стимуляции CD⁴⁺, экспрессирующих CCR6 (Th17) и продуцирующих IL-22, IL-8 и IL-6. Сформированный цитокиновый профиль приводит к гиперреактивности бронхов и ремоделированию дыхательных путей при неатопической БА [32].

Стратификация пациентов по воспалительному эндотипу признана основой для разработки стратегий лечения астмы [33]. Эндотип БА с низким T2 встречается реже, в основном наблюдается у пациентов с тяжелым течением заболевания и проявляет типичную нечувствительность к СГКС [34]. T2-высокий эндотип БА демонстрирует хороший ответ на терапию СГКС и является мишенью для биологической терапии, так как для определения именно этого эндотипа БА имеются наиболее легкодоступные биомаркеры [35].

МАРКЕРЫ T2-ЭНДОТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эозинофил – главная движущая сила T2-иммунного ответа, играет важную роль в поддержании хронического воспаления [36]. Принято считать в качестве пороговых значений эозинофилов в крови около 150 клеток/мкл или более 2% эозинофилов в мокроте [37]. Наличие эозинофилии крови и высокое содержание FeNO могут прогнозировать хороший ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), но в меньшей степени – на пероральную терапию кортикостероидами [38]. Повышенное количество эозинофилов в периферической крови (> 400 клеток/мкл) было связано с более высокой частотой тяжелых обострений астмы [39]. Снижение количества эозинофилов в крови было связано с последовательным улучшением клинических исходов у пациентов с тяжелой астмой, получающих анти-IgE-терапию. W. Busse et al. сообщили, что высокое количество эозинофилов (> 300 клеток/мкл) является потенциальным биомаркером для прогнозирования успешных эффектов лечения омализумабом [40].

Считается, что эозинофилия не так специфична, как эозинофилы мокроты, поскольку на нее могут влиять некоторые сопутствующие факторы, такие как воздействие аллергена, паразитарные инфекции и текущая тера-

пия кортикостероидами. Однако результаты внешней проверки в двух независимых группах пациентов с астмой легкой и средней степени тяжести показали, что эозинофилы крови имеют самую высокую точность в идентификации повышенного уровня эозинофилов мокроты по сравнению с FeNO и периостинном сыворотки крови [41]. Тем не менее эозинофилия не всегда отражает повышенное содержание эозинофилов дыхательных путей или слизистых оболочек у детей с тяжелой астмой [42]. Повышенное содержание эозинофилов в мокроте также может прогнозировать хороший клинический ответ как на терапию кортикостероидами (как ИГКС, так и системное лечение), так и на биологическую терапию [43].

Оксид азота – это сигнальная молекула, вырабатываемая клетками респираторного эпителия, обнаруживается в выдыхаемом воздухе, действует как сосудорасширяющее и бронходилататорное средство в легких и синтезируется из L-аргинина индуцируемыми ферментами NO-синтазы в ответ на воспалительные цитокины [44]. FeNO, измеряемый в выдыхаемом воздухе, является одним из наиболее изученных неинвазивных биомаркеров Т2-воспаления. Его определение является простым, безопасным, а также стандартизованным для детей школьного возраста [45]. На уровень FeNO могут влиять несколько факторов, включая курение, диету, ожирение, соматические параметры, спирометрию или упражнения перед тестированием, скорость потока и окружающий воздух [46].

ПОИСК ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Понимание патогенетических путей, лежащих в основе развития воспаления при БА, явилось толчком к разработке таргетной терапии [47]. Применение данного подхода при БА преследует следующие цели: устранение симптомов, снижение риска обострений, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки и улучшение показателей функции внешнего дыхания [48]. В результате ряда исследований было разработано и одобрено пять генно-инженерных иммунобиологических препаратов для пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической (или) эозинофильной БА, и все они продемонстрировали более высокую эффективность у пациентов с эозинофильным воспалением, чем у пациентов без него [49–51].

Терапия, направленная на IgE. Первым препаратом генно-инженерной терапии стал *омализумаб*, который нацелен на Fc-фрагмент молекулы IgE. Рецепторы к IgE с высоким сродством к FcεR1-рецепторами обнаруживаются на тучных клетках и базофилах, их активация индуцирует аллергический ответ, вызываемый гистамином, лейкотриенами, простагландинами и другими медиаторами.

Эффективность омализумаба была впервые доказана у пациентов со среднетяжелым течением БА: в данной группе отмечалось уменьшение количества обострений у пациентов с аллергической астмой на фоне приема базисной терапии с последующим снижением дозы кортикостероидов [30, 52]. Последующее большое проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EXTRA) показало, что

омализумаб также снижает частоту обострений у пациентов с тяжелой астмой [53]. В этом исследовании с участием 850 пациентов (17% из которых регулярно принимали пероральные кортикостероиды) в группе омализумаба (через 48 нед.) были показаны снижение количества обострений на 25%, улучшение качества жизни, снижение потребности в КДБА [54]. После публикации этого исследования омализумаб был одобрен для использования у пациентов с астмой средней и тяжелой степени с положительными результатами кожных тестов по крайней мере на 1 постоянный аллерген и общим уровнем IgE в сыворотке от 30 до 700 МЕ/мл [55].

Кроме того, есть данные, что омализумаб может косвенно влиять на ремоделирование дыхательных путей у пациентов с аллергической астмой путем ингибирования экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов, связанных с ремоделированием, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и эндотелин-1. Первый набор данных был получен в результате экспериментального исследования с использованием мышинной модели хронического аллергического воспаления дыхательных путей, где авторы показали, что омализумаб влияет на гиперреактивность дыхательных путей, снижает количество воспалительных клеток, уровень IL-5 и IL-13 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также отложение перибронхиального коллагена III/IV, гидроксипролина и α-гладкомышечного актина, являющихся маркерами ремоделирования. Два клинических исследования были направлены на изучение потенциального воздействия омализумаба на стенку дыхательных путей с использованием компьютерной томографии у пациентов с аллергической астмой [56, 57]. M. Hoshino и J. Ohtawa [56] были первыми, кто изучил влияние омализумаба на течение тяжелой астмы. По результатам исследования обнаружены значительное снижение эозинофилов мокроты с 6 до 2% ($p < 0,001$) и значительное увеличение ОФВ₁ после лечения омализумабом [56]. Аналогичные результаты были позже получены T. Tajiri et al. [58].

Препараты, направленные на рецептор IL-4/IL-13.

IL-4 и IL-13 имеют некоторые структурные сходства, связывают рецепторный комплекс IL-4Rα/IL-13Rα1, который затем активирует фактор транскрипции STAT-6 [59]. *Дупилумаб* представляет собой полностью гуманизованное антитело против цепи IL-4Rα, общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. Он сочетается не только с IL-13Rα1, но и с IL-2Rγ. Теоретически подавление передачи сигнала IL-4 дупилумабом происходит из-за блокирования комплекса IL-4Rα/IL-2Rγ, а также комплекса IL-4Rα/IL-13Rα1. Исследования применения дупилумаба показали обнадеживающие результаты, которые подтверждают значительную роль как IL-4, так и IL-13 в развитии тяжелой эозинофильной астмы. Таким образом, блокировка общего пути реализации эффектов обоих цитокинов оказывается более эффективной, чем ингибирование любого из них по отдельности [60].

Препараты против IL-5. Человеческое антитело против IL-5, *меполизумаб*, было разработано на основе данных о его способности снижать рекрутинг эозинофилов в дыха-

тельных путях после провокации аллергеном у животных [60]. В недавнем метаанализе было показано, что меполизумаб снижает количество эозинофилов в мокроте и крови, но не влияет на другие конечные точки, такие как ОФВ₁, пиковая скорость выдоха [61]. Однако многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование DREAM (меполизумаб для лечения тяжелой эозинофильной астмы) продемонстрировало снижение частоты обострений в группе лечения, предполагая, что это может обеспечить улучшение качества жизни. На сегодняшний день идет исследование REMOPEO, посвященное оценке изменений ремоделирования дыхательных путей, индуцированных меполизумабом при тяжелой эозинофильной астме, которое началось в 2019 г.

Следующим препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное на IL-5, стал *реслизумаб*. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 106 пациентов с тяжелой астмой и содержанием эозинофилов мокроты свыше 3%, было обнаружено, что в группе реслизумаба наблюдалось значительное улучшение контроля над заболеванием, согласно результатам опросника по контролю над астмой (ACQ-5), а также уменьшение количества обострений астмы по сравнению с группой плацебо [62]. Учитывая этот многообещающий результат, были проведены более крупные рандомизированные контрольные клинические испытания III фазы. M. Castro et al. включили пациентов с неконтролируемой астмой, получающих средние и высокие дозы ИГКС, имеющих как минимум 1 обострение в предыдущем году и уровень эозинофилии мокроты больше 3%. Группа реслизумаба показала значительное снижение обострений астмы (50–59%), улучшение показателей ОФВ₁ и улучшение качества жизни больных БА. Как и в предыдущих исследованиях, уровень эозинофилов крови также был значительно снижен в группе реслизумаба при первой промежуточной проверке через 4 нед. Однако спустя 90 дней после последней инфузии у пациентов вновь регистрировалась эозинофилия крови, что позволяет предположить, что данная терапия может потребоваться в течение длительного времени [63]. В январе 2018 г. компания Teva Pharmaceuticals объявила, что испытания не достигли своих основных конечных точек, но при подкожном введении лекарства не было выявлено никаких новых проблем с безопасностью [63].

Очередной биологический препарат против IL-5, *бенрализумаб*, был одобрен для дополнительной поддержки при тяжелой эозинофильной астме в ноябре 2017 г. В отличие от меполизумаба и реслизумаба, бенрализумаб нацелен на рецептор IL-5R α , который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Когда бенрализумаб связывается с рецептором, он вызывает апоптоз связанной клетки за счет активности натуральных киллеров [64]. Было проведено два крупных исследования III фазы. E.R. Bleeker et al. (SIRROCO) и J.M. FitzGerald et al. (CALIMA) изучали годовую частоту обострений астмы у плохо контролируемых пациентов на высоких дозах ИГКС. Пациенты были разделены на группы с высокой (более 300 клеток/мкл)

и низкой (менее 300 клеток/мкл) периферической эозинофилией. Было обнаружено, что в группе с высоким содержанием эозинофилов прием дозы через 4 и 8 нед. значительно снизил ежегодную частоту обострений астмы. Кроме того, оба исследования показали, что в группе с высоким содержанием эозинофилов крови, получавшей любой из режимов дозирования бенрализумаба, эозинофилы в крови были снижены до 0 клеток/мкл к 4-й неделе, тогда как уровни эозинофилов в крови в группе плацебо оставались неизменными [65].

Разработка новых молекул. Эффекторные молекулы IL-4 и IL-13, имеющие общий рецептор, важны для привлечения эозинофилов в очаг воспаления и являются ключевыми факторами синтеза IgE В-клетками [66]. Также они способствуют выработке слизи, бронхиальному фиброзу и повышенной чувствительности дыхательных путей при БА [67]. Повышенные уровни IL-13 были зарегистрированы в мокроте и биоптатах бронхов у больных БА, что коррелировало с увеличением количества эозинофилов [68]. *Тралокинумаб* (CAT-354-MedImmune) представляет собой гуманизированное антитело IgG4 против IL-13, которое потенциально может использоваться для лечения астмы. В исследовании MI-CP199 II фазы оценивалось влияние подкожного тралокинумаба (150, 300 или 600 мг) в сравнении с плацебо у 194 взрослых с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени, которые продолжали прием своей базисной терапии [69]. По сравнению с плацебо, наблюдалось улучшение функции легких, сократилось использование КДБА.

Рандомизированное многоцентровое исследование биологического *лебрикизумаба* против IL-13 IIa фазы (Genentech / Chugai Pharmaceutical) продемонстрировало значительное улучшение функции легких у пациентов с недостаточно контролируемой астмой, но только в подгруппе пациентов, имеющих высокий уровень периостина в сыворотке [70]. Последний представляет собой белок внеклеточного матрикса, высвобождающийся эпителиальными клетками дыхательных путей, стимулированными IL-13 [71], который, как было показано, имеет потенциал в качестве системного биомаркера высокого содержания эозинофилов в дыхательных путях у пациентов с БА [72]. FeNO в выдыхаемом воздухе также служил провоспалительным биомаркером, хотя и менее специфичным. Анализ показал, что лебрикизумаб демонстрировал большую эффективность в группе пациентов, имеющих высокий уровень FeNO. Авторы исследований пришли к выводу, что применение лебрикизумаба может улучшить контроль заболевания, но лечение этим биологическим препаратом не лучше, чем использование ИГКС у этих пациентов.

В клинических испытаниях было показано, что гуманизированное моноклональное антитело против IL-9 *MEDI-528* может снижать количество обострений астмы, а также имеет приемлемый профиль безопасности [73]. При проведении исследований на мышинной модели отмечалось снижение количества эозинофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже.

Связанный с Th17 цитокин IL-17 представляет собой еще одну интересную мишень. При использовании моно-

клонального антитела против IL-17 на животной модели аллергического воспаления было показано снижение количества эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже [74]. Лечение антителом против IL-17 снижает уровни IL-4, IL-5 и IL-13 [75]. Было показано, что блокировка выработки IL-17 клетками Th17 с использованием антитела против IL-23 эффективно в снижении рекрутинга нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в дыхательные пути. Исследуется возможность использования как анти-IL-17, так и анти-IL-23 антител для таких иммуноопосредованных заболеваний, как болезнь Крона и ревматоидный артрит, и, вероятно, в дальнейшем применение этих молекул возможно для терапии БА [76].

IL-33 может усиливать экспрессию IL-5 и IL-13, что приводит к притоку эозинофилов и продукции IgE. Лечение моноклональным антителом к IL-33 на мышинной модели аллергического заболевания дыхательных путей позволяет нивелировать эти эффекты, однако роль IL-33 в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей человека еще предстоит определить [77].

Нацеливание на рецепторы, ответственные за передачу информации воспалительным клеткам, является альтернативным путем, который исследуется для лечения БА. Хемокиновые рецепторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5 и CCR8 экспрессируются на тучных клетках, эозинофилах и Т-хелперах и способствуют миграции пула эффекторных клеток в очаг воспаления [78]. Наиболее многообещающий из них, CCR3, экспрессирующийся в основном на эозинофилах, является единственным хемокиновым рецептором, антагонист которого был разработан и испытан в клинических испытаниях. К сожалению, несмотря на благоприятный профиль безопасности, он не показал эффективности в клинических испытаниях III фазы для лечения аллергического ринита [79].

Рецептор 2 простагландина D_2 также стал целевой областью интереса, учитывая его роль в развитии Т2-воспаления. Рецептор DP_2 (также известный как CRTH2) опосредует миграцию Th2-лимфоцитов, препятствует их апоптозу, стимулирует выработку IL-4, IL-5 и IL-13. Рецептор DP_2 также находится на поверхности эозинофилов и опосредует дегрануляцию и хемотаксис эозинофилов. *Февипипрант* является селективным и мощным антагонистом рецептора DP_2 . Февипипрант изучался в небольшом одноцентровом рандомизированном исследовании с участием 61 пациента с БА, имеющего эозинофилию мокроты $\geq 2\%$ и по меньшей мере одно тяжелое обострение, потребовавшее применения СГКС [80]. При ежедневном пероральном приеме в группе февипипранта отмечалось снижение уровня эозинофилов в мокроте в 4,5 раза по сравнению с группой плацебо. Кроме того, февипипрант значительно улучшал постбронходилатационный $ОФВ_1$ и имел благоприятный профиль безопасности, дальнейшие исследования фазы III продолжаются [81].

Также интерес был проявлен к стромальному лимфопоэтину тимуса (TSLP) в качестве мишени для биологической терапии астмы. Тимический стромальный лимфопо-

этин представляет собой цитокин эпителиальных клеток, который индуцирует аллергические воспалительные реакции, активируя дендритные и тучные клетки. Уровни белка TSLP, обнаруженные в дыхательных путях пациентов с БА, выше по сравнению со здоровыми людьми [82]. Эффективность *тезепелумаба* (гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает TSLP) была изучена в III фазе исследования DESTINATION: использование тезепелумаба в дозе 70 мг каждые 4 нед., 210 мг каждые 4 нед. или 280 мг каждые 2 нед. привело к статистически значимому снижению годовых показателей обострения астмы на 52-й неделе, по сравнению с плацебо, независимо от исходного уровня эозинофилов в крови. Значительное и стойкое снижение количества эозинофилов в крови, уровней FeNO и общего сывороточного IgE было отмечено во всех группах тезепелумаба после начала лечения. Наблюдаемое снижение всех трех биомаркеров Т2-воспаления позволяет предположить большую эффективность тезепелумаба относительно других препаратов [83, 84].

Стоит отметить, что все одобренные биопрепараты и большинство находящихся в настоящее время в разработке сосредоточены на Т2-иммунном ответе. Безусловно, существует огромный пул пациентов, у которых регистрируется другой тип воспаления. У них есть альтернативные эндотипы астмы, включая нейтрофильную, смешанную воспалительную или малогранулоцитарную, при которой отсутствует значимое нейтрофильное или эозинофильное воспаление. Считается, что у этих пациентов ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей вызваны повышенным уровнем тучных клеток. Триптаза является маркером нагрузки тучными клетками, и было показано, что уровни триптазы более повышены у пациентов с трудно контролируемой астмой, по сравнению с пациентами с хорошо контролируемой астмой, что делает данный фермент еще одной мишенью для терапии [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, определение показаний к назначению генно-инженерной биологической терапии является непростой задачей. После постановки диагноза тяжелой астмы необходимо определить эндотип, который сможет помочь в определении конкретного препарата. Выбор правильного лекарства должен зависеть от правильного диагноза тяжелой астмы, понимания эндотипа пациента и учета специфических для него факторов. Несмотря на быстрое развитие знаний в области таргетной терапии БА, необходимы дальнейшая расшифровка и углубление знаний о патофизиологических механизмах БА, в частности не Т2-воспаления, а также анализ опыта применения существующих препаратов для четкого понимания показаний и оценки эффективности и безопасности существующих методов лечения.



Поступила / Received 08.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2022
Принята в печать / Accepted 20.07.2022

Список литературы / References

- Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med*. 2013;15(83):243–249. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Jonathan-Corren/2013/04/26/asthma-phenotypes-and-endotypes-an-evolving-paradigm-for-classification/>.
- Thomas M., Gruffydd-Jones K., Stonham C., Ward S., Macfarlane T.V. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J*. 2009;18(2):83–88. <https://doi.org/10.3132/prcj.2008.00045>.
- Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitsky Yu.L., Revyakina V.A. (eds.). *National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"*. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>.
- Barnes PJ., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60326-3).
- Pepper A.N., Renz H., Casale T.B., Garr H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):909–916. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.038>.
- Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjerner L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.
- Carr T.F., Zeki A.A., Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22–37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2232PP>.
- Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03496-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03496-6).
- Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J., Woodcock A., Kerstjens H.A.M., Postma D.S. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1655–1659. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-525OC>.
- Svenningsen S., Nair P. Asthma Endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:158. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- Loza M.J., Djukanovic R., Chung K.F., Horowitz D., Ma K., Branigan P. et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0482-9>.
- Lefaudeux D., De Meulder B., Loza M.J., Peffer N., Rowe A., Baribaud F. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1797–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.048>.
- Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03299.x>.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1249–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1408614>.
- Xu X., Reitsma S., Wang D.Y., Fokkens W.J. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2021;76(11):3349–3358. <https://doi.org/10.1111/all.14892>.
- Asano K., Ueki S., Tamari M., Imoto Y., Fujieda S., Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020;75(12):3087–3099. <https://doi.org/10.1111/all.14620>.
- Vinall S.L., Townsend E.R., Pettipher R. A paracrine role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2) in mediating chemotactic activation of CRTH2+ CD4+ T helper type 2 lymphocytes. *Immunology*. 2007;121(4):577–584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02606.x>.
- Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3546–3556. <https://doi.org/10.1172/JCI36130>.
- Robinson D., Humbert M., Buhl R., Cruz A.A., Inoue H., Korom S. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–175. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>.
- Cosmi L., Liotta F., Maggi L., Annunziato F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):66. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0735-9>.
- Hammad H., de Heer H.J., Soullie T., Hoogsteden H.C., Trottein F., Lambrecht B.N. Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1. *J Immunol*. 2003;171(8):3936–3940. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.3936>.
- Faveeuw C., Gosset P., Bureau F., Angeli V., Hirai H., Maruyama T. et al. Prostaglandin D2 inhibits the production of interleukin-12 in murine dendritic cells through multiple signaling pathways. *Eur J Immunol*. 2003;33(4):889–898. <https://doi.org/10.1002/eji.200323330>.
- Gosset P., Pichavant M., Faveeuw C., Bureau F., Tonnel A.B., Trottein F. Prostaglandin D2 affects the differentiation and functions of human dendritic cells: impact on the T cell response. *Eur J Immunol*. 2005;35(5):1491–1500. <https://doi.org/10.1002/eji.200425319>.
- Tanaka K., Hirai H., Takano S., Nakamura M., Nagata K. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(4):1009–1014. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.02.151>.
- Wills-Karp M., Finkelman F.D. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*. 2008;1(51):pe55. <https://doi.org/10.1126/scisignal.1.51.pe55>.
- Bartemes K.R., Kephart G.M., Fox S.J., Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):671–678.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.024>.
- Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., Matthews J., Williams M., Brannick L. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-085OC>.
- Hirose K., Iwata A., Tamachi T., Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. 2017;278(1):145–161. <https://doi.org/10.1111/immr.12540>.
- Khorasanizadeh M., Eskian M., Assa'ad A.H., Camargo C.A., Jr., Rezaei N. Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5R α , in Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Int Rev Immunol*. 2016;35(4):294–311. <https://doi.org/10.3109/08830185.2015.1128901>.
- Nair P., Pizzichini M.M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985–993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>.
- Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000342>.
- Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., Marseglia A., Tosca M.A., Marseglia G.L. et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(1):51–63. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1396315>.
- Saglani S., Lloyd C.M. Eosinophils in the pathogenesis of paediatric severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(2):143–148. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000045>.
- Schleich F.N., Manise M., Sele J., Henket M., Seidel L., Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-11>.
- Cowan D.C., Taylor D.R., Peterson L.E., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A. et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877–883.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.026>.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A., Rigazio A., Burden A., Thomas M. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12. <https://doi.org/10.2147/JAA.S97973>.
- Busse W., Spector S., Rosen K., Wang Y., Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485–486.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.032>.
- Wagener A.H., de Nijs S.B., Lutter R., Sousa A.R., Weersink E.J., Bel E.H. et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin

- as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205634>.
42. Ullmann N, Bossley C.J., Fleming L., Silvestri M., Bush A., Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013;68(3):402–406. <https://doi.org/10.1111/all.12101>.
 43. Bjerregaard A., Laing I.A., Backer V., Sverrild A., Khoo S.K., Chidlow G. et al. High fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophils are associated with an increased risk of future virus-induced exacerbations: a prospective cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(8):1007–1013. <https://doi.org/10.1111/cea.12935>.
 44. Baraldi E., de Jongste J.C. European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS). Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J*. 2002;20(1):223–237. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00293102>.
 45. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
 46. Pijnenburg M.W., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>.
 47. Giannetti M.P., Cardet J.C. Interleukin-5 antagonists usher in a new generation of asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(11):80. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0662-1>.
 48. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J Asthma*. 2020;57(6):687–690. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1591445>.
 49. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
 50. Farne H.A., Wilson A., Powell C., Bax L., Milan S.J. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
 51. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M., Hicks M., Aburahma A., Hamid K. et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110–1119. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1520865>.
 52. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):299–310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1871>.
 53. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199–204. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-7890C>.
 54. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03496-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03496-6).
 55. Pavord I., Korn S., Howarth P., Bleeker E.R., Buhl R., Keene O.N. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
 56. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
 57. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Oguma T., Otsuka K. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470–475. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2014.06.004>.
 58. Tajiri T., Matsumoto H., Hiraumi H., Ikeda H., Morita K., Izuhara K. et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):387–388. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2013.01.024>.
 59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>.
 60. Wechsler M.E. Inhibiting IL-4 and IL-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2511–2513. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1305426>.
 61. Garlisi C.G., Kung T.T., Wang P., Minniccozi M., Umland S.P., Chapman R.W. et al. Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(2):248–255. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.2.3327>.
 62. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>.
 63. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–1132. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0396OC>.
 64. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
 65. Mukherjee M., Paramo F.A., Kjarsgaard M., Salter B., Nair G., LaVigne N. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):38–46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1323OC>.
 66. Walsh G.M. Tralokinumab, an anti-IL-13 mAb for the potential treatment of asthma and COPD. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(11):1305–1312. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157650/>.
 67. May R.D., Monk P.D., Cohen E.S., Manuel L., Dempsey F., Davis N.H.E. et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13-neutralising antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol*. 2012;166(1):177–193. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01659.x>.
 68. Piper E., Brightling C., Niven R., Oh C., Faggioni R., Poon K. et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41(2):330–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223411>.
 69. Noonan M., Korenblat P., Mosesova S., Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y. et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):567–574. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.051>.
 70. Diamant Z., Gauvreau G.M., Cockcroft D.W., Boulet L.P., Sterk P.J., de Jongh F.H.C. et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1045–1055.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.023>.
 71. Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y., Erickson R.W., Choy D.F., Harris J.M. et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):38–46. <https://doi.org/10.1111/cea.12220>.
 72. Jiang H., Harris M.B., Rothman P. IL-4/IL-13 signalling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1065–1070. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107604>.
 73. Liu Y., Zhang S., Li D.W., Jiang S.J. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059872>.
 74. Parker J.M., Oh C.K., LaForce C., Miller S.D., Pearlman D.S., Le C. et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med*. 2011;11:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-14>.
 75. Cheng G., Arima M., Honda K., Hirata H., Eda F., Yoshida N. et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyper-reactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):409–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.2105079>.
 76. Yang G., Li L., Volk A., Emmell E., Petley T., Giles-Komar J. et al. Therapeutic dosing with anti-interleukin-13 monoclonal antibody inhibits asthma progression in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(1):8–15. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076133>.
 77. Singh D., Kane B., Molino N.A., Faggioni R., Roskos L., Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med*. 2010;10:3. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-3>.
 78. Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A., Korenblat P.E., Parsey M.V., Arron J.R. et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106469>.
 79. Lavolette M., Gossage D., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Katial R. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
 80. Pérez de Llano L.A., Cosío B.G., Domingo C., Urrutia I., Bobolea I., Valero A. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: A multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2277–2283.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.017>.
 81. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chané P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
 82. FitzGerald J.M., Bleeker E., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
 83. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far?

- Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):3–11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000343>.
84. Menzies-Gow A., Ponnarambil S., Downie J., Bowen K., Hellqvist Å., Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
85. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.

Информация об авторах:

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Кацер Анна Борисовна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Казмерчук Ольга Витальевна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olguna24@mail.ru

Абрамов Юрий Игоревич, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Чубарова Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8832-811X>; svetachubarova@mail.ru

Information about the authors:

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Anna B. Katser, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Olga V. Kazmerchuk, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olguna24@mail.ru

Yuriy I. Abramov, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Svetlana V. Chubarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8832-811X>; svetachubarova@mail.ru