

## 2.4. Тяжелая бронхиальная астма: биологическая терапия

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский, Д.С. Фомина, Д.Г. Солдатов

### 2.4. Severe asthma: biologic therapy

Nadezhda P. Knyazheskaya, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina, Dmitry G. Soldatov

Большинство пациентов с бронхиальной астмой (БА) хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) при условии соблюдения оптимальной приверженности терапии и правильной техники ингаляции достигают контроля заболевания и способны его поддерживать [1]. Контроль над БА рассматривается как главная цель лечения и одновременно как важнейший маркер качества оказания медицинской помощи. Однако у довольно обширной когорты больных контроль достижим лишь при максимально возможном объеме терапии либо недостижим вовсе. В таком случае говорят о тяжелой бронхиальной астме (ТБА).

ТБА – форма заболевания, при которой, несмотря на адекватное лечение, симптомы и признаки заболевания сохраняются. Пациенты с ТБА составляют гетерогенную группу с хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), которое приводит к их гиперреактивности, вариабельной обструкции, проявлению респираторных симптомов и ограничению физических возможностей. Определение ТБА было переформулировано без соотнесения со степенями терапии [2]. Вероятно, лиц, постоянно получающих системные глюкокортикостероиды (сГКС; степень V), также стоит отнести к пациентам с ТБА. В 2014 г. опубликовано консенсусное определение ТБА, в котором приведено различие между неконтролируемой БА (англ. *difficult-to-treat severe asthma*) и истинной тяжелой БА (англ. *treatment resistant severe asthma*).

**Трудная для контроля БА** (англ. *difficult-to-treat severe asthma*) может представлять сложности в лечении из-за модифицируемых факторов:

- неправильной техники ингаляции (до 80% пациентов);
- низкой приверженности лечению (до 50% пациентов);
- ошибочного диагноза БА;
- наличия сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;
- продолжающегося контакта с триггером (аллергеном при подтвержденной сенсibilизации, профессиональным триггером) [3–6].

Итак, к пациентам с трудной для контроля БА относят больных с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, курящих, имеющих проблемы с низкой приверженностью к терапии, неправильно использующих лекарства (включая ошибки в использовании) или сохраняющие контакт с аллергенами (у больных аллергической БА) [7]. Рекомендуется обследовать всех таких больных для подтверждения диагноза, выявления факторов, которые могут способствовать развитию симптомов или обострений и плохому качеству жизни, и принятия соответствующих мер. Если симптомы не исчезают или не уменьшаются в результате традиционной фармакотерапии БА, следует пересмотреть и подтвердить диагноз [10], прежде чем увеличивать объем принимаемых препаратов. Как свидетельствуют результаты исследований, от 12 до 30% больных с диагнозом «трудная для контроля БА» вообще не имеют этого заболевания [7].

Препятствовать достижению и поддержанию контроля БА может курение. Распространенность курения среди пациентов с БА практически не отличается от таковой в общей популяции, варьируясь в разных странах от 15 до 25% [11]. Активное и пассивное курение существенно ухудшает контроль над заболеванием, повышает риск обострений, нарушает функцию легких, способствуя ее снижению с течением времени. У курящих пациентов с БА отсутствует или снижен ответ на ГКС, что обусловлено снижением активности деацетилазы гистонов [12]. Существует несколько путей преодоления резистентности к ГКС у курящих больных БА. Наиболее радикальным из них является отказ от курения, стимулировать к которому необходимо каждого курящего пациента. Назначение комбинированного препарата иГКС + ДДБА – эффективная стратегия преодоления резистентности к ГКС [13, 14]. Таких пациентов необходимо направить на консультацию и обследование к специалисту на любом этапе или если состояние пациента не улучшается в ответ на оптимизацию лечения.

Если все причины, препятствующие достижению контроля БА устранены или не обнаружены, значит, это истинная тяжелая БА (англ. *treatment resistant severe asthma*). Для пациентов ТБА связана с высо-

кой физической, психической, эмоциональной, социальной и финансовой нагрузкой [10]. У больных со стойкими симптомами и/или обострениями, несмотря на применение высокой дозы иГКС, необходимо оценить клинический или воспалительный фенотип, так как это может помочь в выборе дополнительной терапии.

Предложены следующие принципы лечения ТБА [2]:

- В зависимости от воспалительного фенотипа и других клинических проявлений варианты дополнительной терапии включают длительнодействующие антихолинэргические препараты, АЛТР и биологические препараты в случае тяжелой аллергической, тяжелой БА.
- Поддерживающую терапию низкими дозами пероральных ГКС следует рассматривать только в качестве крайней меры, в случае отсутствия других вариантов в связи с ее серьезными долгосрочными побочными эффектами.
- Необходимо оценивать ответ на все дополнительные препараты, отменять неэффективные лекарственные средства и рассматривать другие варианты.
- Рекомендован междисциплинарный подход с привлечением многопрофильной команды специалистов (если это возможно).
- Требуется оптимизация лечения совместно с врачом общей практики, учитывающая социальные и эмоциональные потребности пациента.
- Для заполнения пробелов в данных следует предлагать пациентам вносить информацию о себе в регистры и участвовать в клинических исследованиях, если это возможно и целесообразно.

При рефрактерной к терапии ТБА в ДП, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые или почти необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов. Они включают в себя гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, гипертрофию желез подслизистого слоя бронхов и субэпителиальный фиброз [15, 16].

Современные представления о ТБА во многом основываются на результатах международных исследований, выполненных в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, SARP II, SARP III и др.), по результатам которых продемонстрирована гетерогенность этого заболевания. Оказалось, что среди пациентов преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых часто наблюдается малообратимая обструкция ДП. У больных чаще встречается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пневмония и др.) [17]. В случае неконтролируемой ТБА существенно снижается качество жизни пациентов [18]. По данным различных

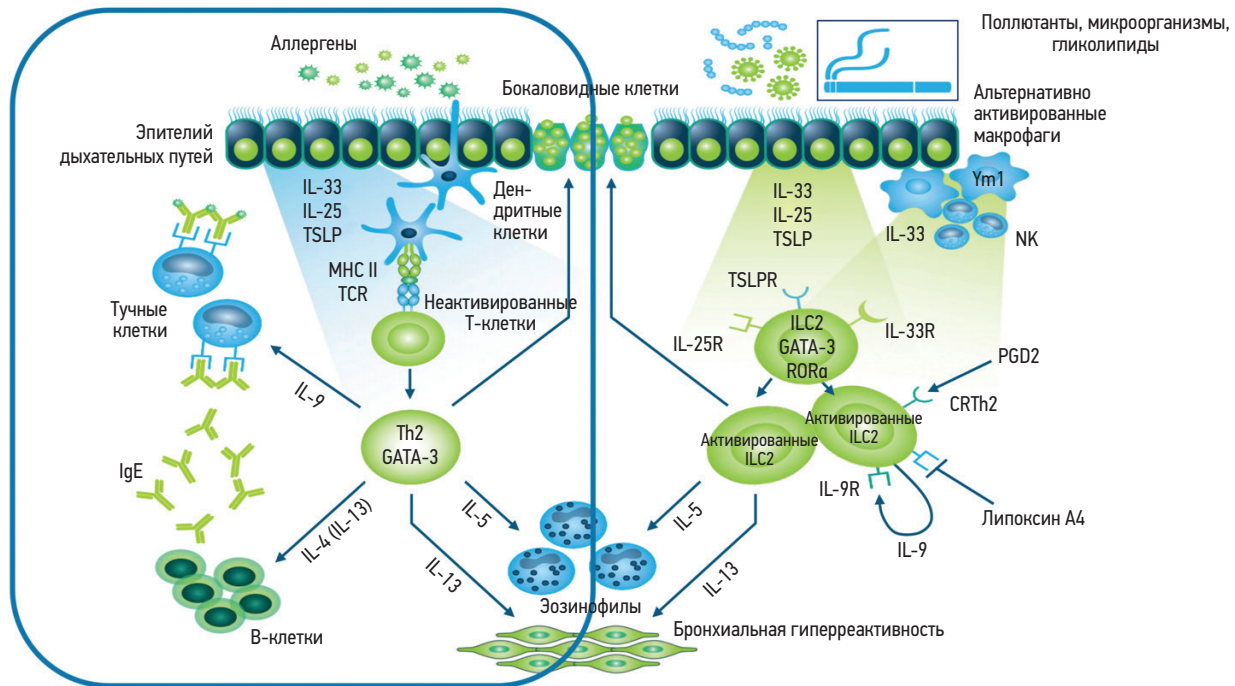
авторов, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20% случаев [19–23], у детей и подростков – в 10–30% [24, 25].

В настоящее время в клинической практике используются различные группы лекарственных средств для лечения ТБА. Одной из них являются биологические препараты, которые представляют собой высокоспецифичные антитела к ключевым молекулам воспаления. Эти препараты воздействуют непосредственно на иммунные механизмы (рис. 1), участвующие в развитии заболевания, что позволяет эффективно контролировать течение заболевания и снижать частоту обострений. Биологическая терапия является перспективным направлением в лечении ТБА и может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Прежде чем рассматривать биологическую терапию в качестве возможной опции лечения, следует подтвердить наличие в принципе у пациента БА, а затем ТБА [10]. Поэтому необходимо убедиться, что симптомы и функциональные нарушения связаны именно с БА, а не с хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой, дисфункцией голосовых связок или ГЭРБ. Это непростая задача, так как пациент может одновременно иметь несколько заболеваний. Таким образом, в настоящее время ТБА является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной астмой», поскольку она характеризуется относительной устойчивостью к высоким дозам иГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики данной формы.

В настоящее время в РФ по инициативе Российского респираторного общества проводится исследование по внесению в регистр пациентов с ТБА. Получение такой информации позволит оценить распространенность ТБА, выявить основные фенотипы заболевания, а также особенности проводимого лечения и уровень контроля, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения ТБА, в т. ч. с помощью генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

Так же, как и астма в целом, ТБА гетерогенна, что продемонстрировали недавно проведенные кластерные анализы, выполненные в когортах пациентов с ТБА [11, 12]. Понимание лежащих в основе БА эндотипов может помочь врачам-специалистам идентифицировать больных, которые, скорее всего получат максимальную пользу от того или иного биологического препарата и смогут избежать назначения пероральных ГКС в постоянном режиме. Прежде всего врачам важно научиться определять Т2- и не-Т2-эндотипы БА. Большинство из имеющихся на сегодняшний день таргетных (целевых) или ГИБП назначаются только при Т2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [26, 27]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения ТБА независимо от фенотипа заболевания (тезепелумаб). Первым



**Рис. 1.** Сигнальные каскады, вовлеченные в патогенез бронхиальной астмы – Th2

Примечание: IL – интерлейкин; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; MHC II – главный комплекс гистосовместимости II класса; TCR – T-клеточный рецептор; Th – T-хелперы; NK – естественные киллерные клетки; GATA-3 – GATA-связывающий белок 3; ROR $\alpha$  – ретиноид-связанный орфаный рецептор  $\alpha$ ; TCR – T-клеточный рецептор; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Ig – иммуноглобулин; PGD2 – простагландин D2; CRTh2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на Th2-клетках.

из семейства ГИБТ был препарат омализумаб (антитела против иммуноглобулина (Ig) E) для лечения тяжелой аллергической БА.

### Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы

В июне 2003 г. омализумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration – FDA*) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) БА среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии иГКС и ДДБА. В 2007 г. применение омализумаба (Ксолар®) было разрешено у взрослых и детей старше 6 лет в России. Введение этого препарата в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы БА.

Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на клетках. Поэтому омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов Fc $\epsilon$ R1 на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата путем значительного снижения дегрануляции тучных клеток. Таким образом, применение омализумаба способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению

уровней решающих маркеров воспаления в слизи-стом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА [28, 29].

Лечение омализумабом приводит к уменьшению выраженности симптомов, росту спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [30, 31]. При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой atopической БА отмечено значительное снижение не только числа обострений, но и зависимости пациентов от постоянного приема пероральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни [32, 33]. Проведенные исследования показали, что лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Также наблюдается снижение инфильтрации тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [33–35].

**Влияние омализумаба на модификацию естественного течения БА.** Болезнь-модифицирующая терапия направлена на фундаментальные механизмы патогенеза БА и/или патологические изменения ДП. В долгосрочной перспективе такого рода лечение должно достичь конечной цели – профилактики и исцеления от БА. Предварительные и весьма обнадеживающие результаты получены по препарату омализумаб. В ряде исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на утолщение ретику-



лярной базальной мембраны (БМ) и эозинофильную инфильтрацию в биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Толщину БМ и эозинофилию измеряли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Было получено значительное уменьшение толщины БМ и инфильтрации ее эозинофилами на фоне анти-IgE-терапии. Однако корреляция между уменьшением эозинофилов и уменьшением толщины БМ отсутствовала [36, 37].

С помощью компьютерной томографии (КТ) были оценены следующие размеры ДП: площадь стенки дыхательных путей, скорректированная на площадь поверхности тела, процентная площадь стенки, толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. При лечении омализумабом отмечено значительное снижение толщины стенки бронхов, а также увеличение просвета бронхов. Также в этой группе было отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) на 200 мл и улучшение показателей качества жизни (согласно опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ), которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [38, 39]. Эти изменения коррелировали со снижением фракции выдыхаемого оксида азота и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Полученные данные весьма оптимистичны, так как свидетельствуют, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [40–42].

Эффективность омализумаба при ТБА высокая и хорошо документирована, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, ответят на эти важные вопросы.

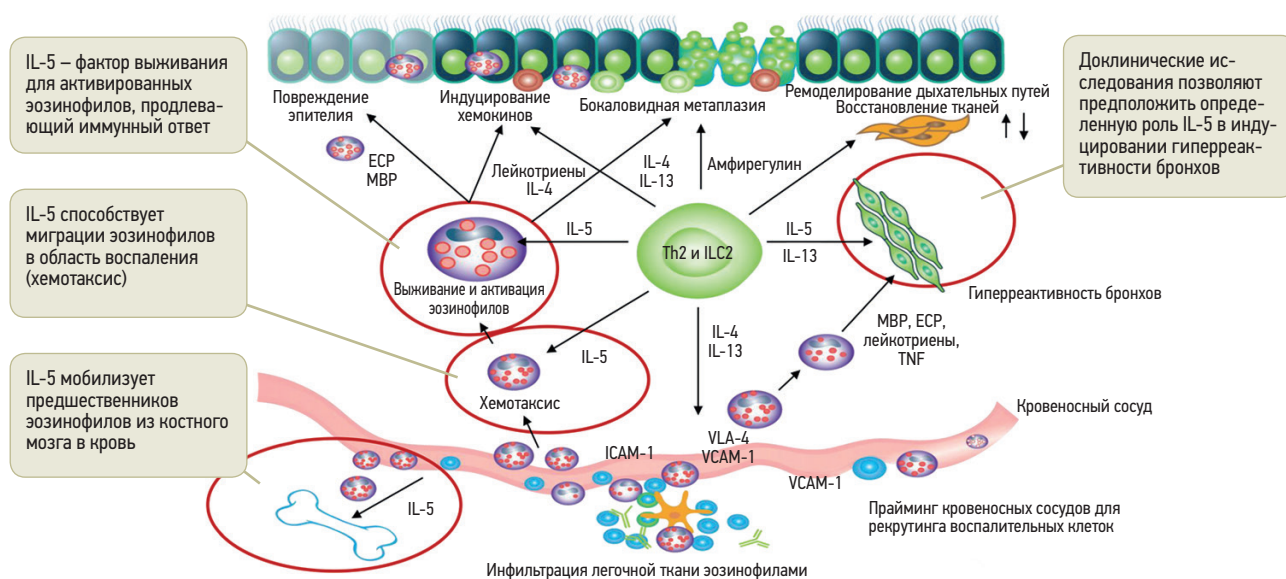
Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Размеры образующихся комплексов омализумаб–IgE неактивны, не влияют на комплемент и не представляют иммуногенной опасности. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающим противоаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

Беременные женщины находятся в группе риска в связи с обострениями БА, особенно вызванными вирусом гриппа. У таких пациенток и ГКС уменьшают риск обострений (уровень доказательности А), и для поддержания контроля над заболеванием базисная терапия жизненно необходима. Необходим мониторинг респираторных инфекций у этой когорты больных. Неконтролируемое течение БА у матери прогнозирует риск раннего дебюта астмы у ребенка. Омализумаб в ходе длительного применения доказал безопасность при лечении беременных [42].

### Антитела против интерлейкина-5

Эозинофильная астма, являющаяся распространенным фенотипом ТБА, трудно поддается контролю. Анализируя современные подходы к таргетной терапии ТБА эозинофильного фенотипа, эксперты уделяют особое внимание эффективности и безопасности препаратов моноклональных антител к интерлейкину (IL)-5 (рис. 2).

Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда – поздним развитием заболевания и сниженным ответом/отсутствием ответа на лечение ГКС. Пациенты с эозинофильным воспалением ДП склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми и тяжелыми обострениями. Развитие обострений представляется самым плохим исходом



**Рис. 2.** Роль интерлейкина-5 в регуляции функции эозинофилов при бронхиальной астме

Примечание: ECP – эозинофильный катионный белок; MBP – главный щелочной белок; IL – интерлейкин; Th – Т-хелперы; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TNF – фактор некроза опухоли; ICAM-5 – молекула межклеточной адгезии 5-го типа; VLA-4 – очень поздний антиген 4-го типа; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа.

заболевания, а их частота является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких. Даже одно тяжелое обострение БА в год связано с более выраженным ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> на 30,2 мл по сравнению с ОФВ<sub>1</sub> пациентов, не отмечавших обострения [43].

**Реслизумаб (Синкейро®)** – препарат гуманизованных моноклональных антител (IgG4к), высокоаффинных к IL-5. Он показан для лечения эозинофильной ТБА с повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови ( $\geq 400$  клеток в 1 мкл). В марте 2016 г. FDA одобрило лекарственную форму реслизумаба для внутривенного введения. В апреле 2017 г. препарат был зарегистрирован в России. В 2018 г. эксперты GINA рекомендовали реслизумаб при эозинофильной ТБА в качестве дополнительной терапии на ступени V. Препарат специфически связывается с молекулой IL-5. Он занимает критический участок или эпитоп на поверхности IL-5, блокируя его биоактивность и препятствуя взаимодействию с его рецептором. В итоге нарушается процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА (рис. 3).

В исследованиях оценивали эффективность и безопасность реслизумаба при неконтролируемой БА на фоне повышенного содержания эозинофилов в крови. Дальнейший *post-hoc* анализ включал исследования эффективности и безопасности реслизумаба у пожилых больных, пациентов с поздней БА, назальным полипозом и т. д. [44]. В 52-недельных исследованиях сравнивали эффективность реслизумаба в дозе 3 мг/кг и плацебо у 953 пациентов с ТБА и  $\geq 1$  обострением на фоне приема пероральных ГКС в течение 12 мес. на фоне повышенного содержания эозинофилов в периферической крови ( $\geq 400$  клеток в 1 мкл). Большинство пациентов принимали

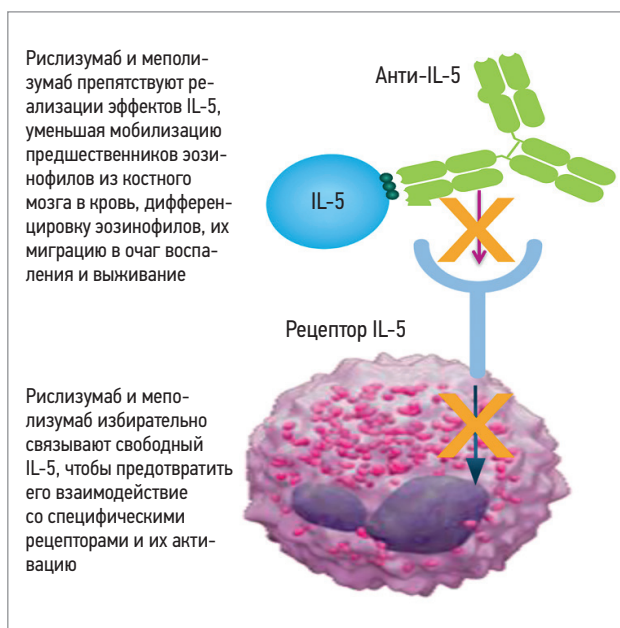
умеренные и высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Результаты 2 исследований показали, что реслизумаб достоверно ( $p < 0,0001$ ) более значимо снижал частоту обострений по сравнению с плацебо. Реслизумаб также достоверно ( $p < 0,0001$ ) более выражено улучшал ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с плацебо. Он продемонстрировал эффективность в улучшении качества жизни пациентов с БА согласно опроснику AQLQ.

Эффективность реслизумаба в отношении показателей ОФВ<sub>1</sub> зависит от уровня эозинофилов в крови. У пациентов с исходным содержанием эозинофилов  $\geq 400$  клеток в 1 мкл терапия реслизумабом обеспечила более значимое улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> и частоты использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что количество эозинофилов в крови  $\geq 400$  клеток в 1 мкл позволяет идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение реслизумабом [44, 45]. Это и служит критерием, на основании которого назначается данный лекарственный препарат, рекомендованный к использованию в клинической практике.

Рислизумаб и меполизумаб препятствуют реализации эффектов IL-5, уменьшая мобилизацию предшественников эозинофилов из костного мозга в кровь, дифференцировку эозинофилов, их миграцию в очаг воспаления и выживание.

**Меполизумаб (Нукала®)**. Меполизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против IL-5 (рис. 3). Последний, в свою очередь, является основным цитокином, ответственным за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. В связи с этим меполизумаб используется у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Применение меполизумаба в фиксированной дозе 100 мг подкожно каждые 4 нед. оказалось эффективным для пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела и ожирением. В ретроспективном анализе объединенных данных исследований независимо от веса и индекса массы тела (ИМТ) меполизумаб эффективно уменьшал уровень эозинофилов крови, снижал частоту клинически значимых обострений, а также демонстрировал статистически значимое улучшение качества жизни и контроля БА [46–49]. В реальной клинической практике меполизумаб эффективно снижает число обострений и госпитализаций, увеличивает уровень контроля БА, качество жизни пациентов и улучшает функцию легких [50–53]. Эти преимущества не менее, а зачастую и более выражены, чем в условиях рандомизированных контролируемых исследований. При этом терапия характеризуется хорошей переносимостью и низким риском развития серьезных побочных эффектов. Меполизумаб также эффективен при полипозном риносинусите [54].

**Бенрализумаб (Фазенра®)**. Бенрализумаб представляет собой гуманизованное моноклональное



**Рис. 3.** Механизм действия антител к интерлейкину-5  
Примечание: IL-5 – интерлейкин-5.

антитело к субъединице рецептора IL-5R $\alpha$ . Отличительной особенностью механизма действия бенрализумаба является то, что он специфически связывается с IL-5R $\alpha$ , находящимся на поверхности эозинофилов, тем самым предотвращая взаимодействие IL-5 с его рецептором (рис. 4) [55].

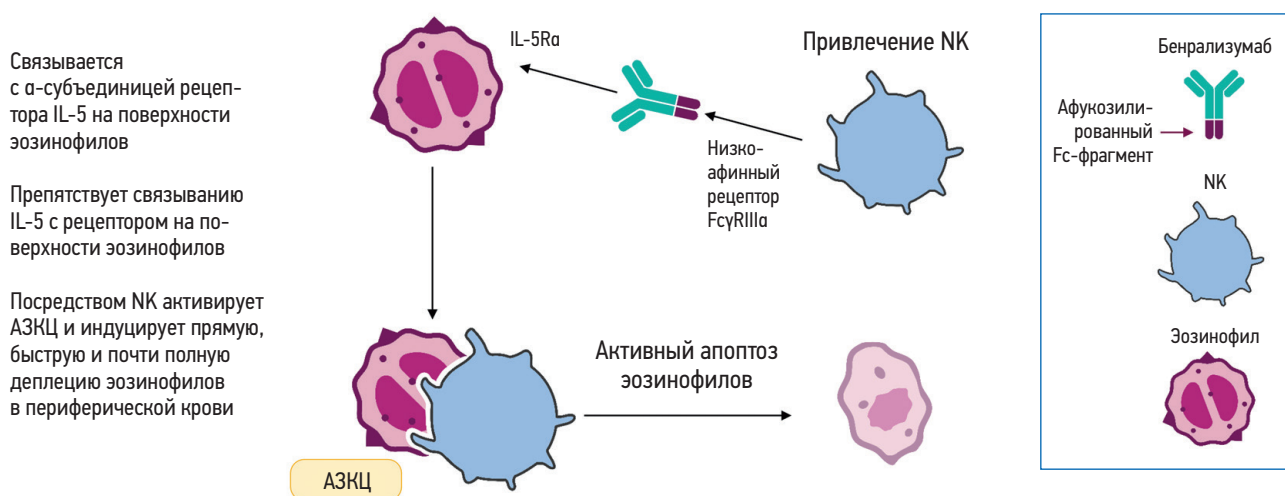
В отличие от меполизумаба и реслизумаба, бенрализумаб вызывает полное или почти полное истощение эозинофилов, так как, связываясь на поверхности эозинофилов и базофилов со специфическими рецепторами, не только предотвращает их стимуляцию IL-5, но и индуцирует активный апоптоз эозинофилов через механизм антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности путем привлечения естественных киллерных клеток, макрофагов и нейтрофилов [55]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что включение бенрализумаба в терапию неконтролируемой эозинофильной ТБА приводило к значительному снижению частоты обострений, сокращению обращений за скорой и неотложной медицинской помощью, увеличению показателей функции внешнего дыхания, изменению показателя опросника ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*), нормализации уровня эозинофилов (деплегия эозинофилов в крови – 100%, в слизистой бронхов – 96%), снижению доз или полному отказу от сГКС, а также достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни. Таким образом, с позиций доказательной медицины полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости бенрализумаба у пациентов с эозинофильной ТБА при наличии показаний к проведению биологической терапии [56–62].

**Дупилумаб (Дуликсент®).** Препарат представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на  $\alpha$ -субъединицу рецептора IL-4, блокирующее тем

самым пути IL-4 и IL-13 – ключевых цитокинов T2-воспаления (рис. 5) [63, 64].

В настоящее время дупилумаб одобрен для дополнительной поддерживающей терапии БА средне-тяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 6 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой БА, получающих пероральные ГКС. Связываясь с IL-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как IL-4, так и IL-13, приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного T2-клетками. Блокирование дупилумабом пути передачи сигналов IL-4 и IL-13 снижает концентрации многих медиаторов T2-воспаления, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины. Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высокими признаками T2 эозинофильного эндотипа (исходный уровень эозинофилов в крови  $\geq 150$  клеток в 1 мкл и исходная фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)  $\geq 25$  ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба [65–68]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и дупилумаба.

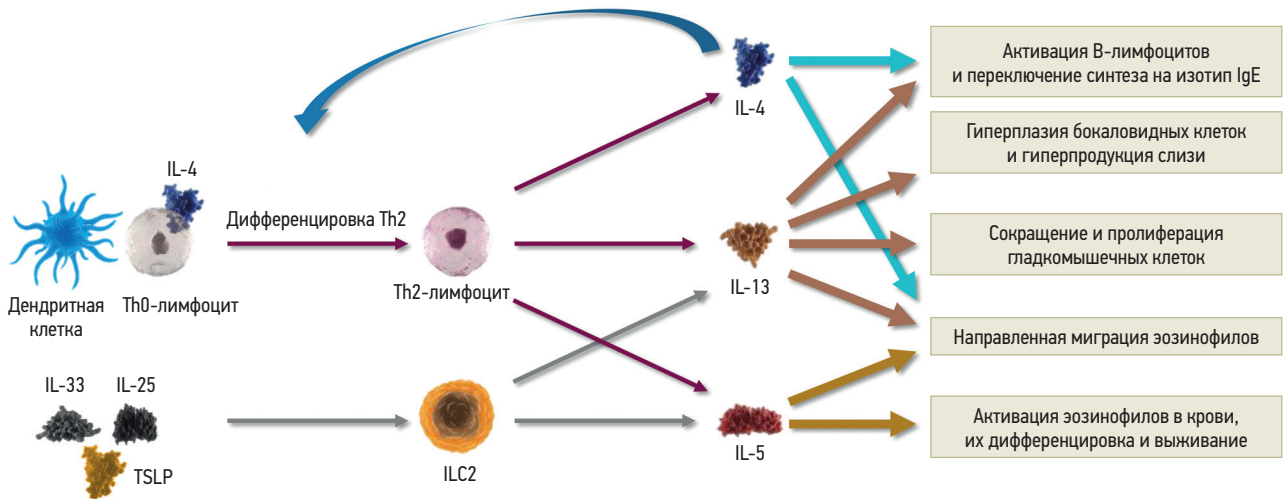
**Антитимусный стромальный лимфопоэтин (тезепелумаб)** – полностью человеческое моноклональное антитело против тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), вырабатываемого эпителиальными клетками ДП и стромальными клетками легких, клетками кожи, желудочно-кишечного тракта, базофилами и тучными клетками. Синтез TSLP индуцируется триггерами как инфекционной (вирусы, бактерии), так и неинфекционной (аллергены, аэрополлютанты) природы.



**Рис. 4.** Механизм действия бенрализумаба: стимулированная антителозависимая клеточная цитотоксичность

Примечание: IL – интерлейкин; АЗКЦ – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность; IL-5R $\alpha$  –  $\alpha$ -субъединица рецептора IL-5; NK – естественные киллерные клетки.





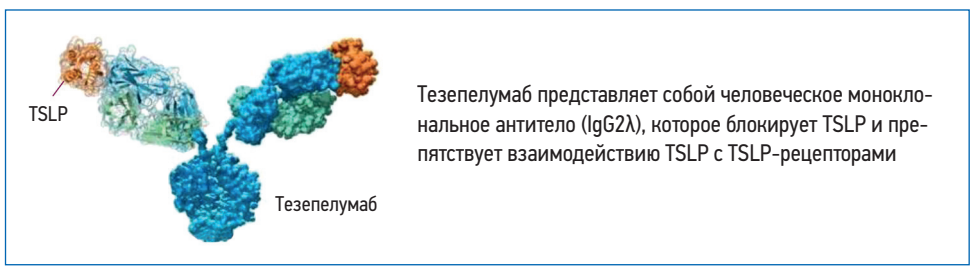
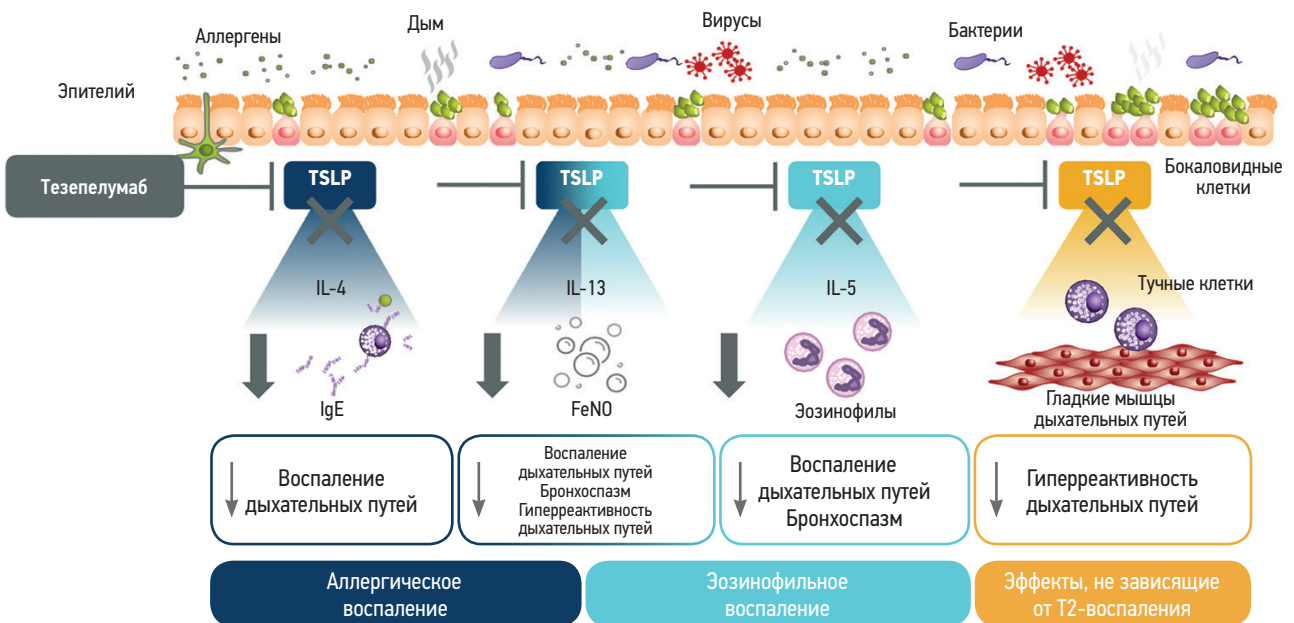
**Рис. 5.** Роль ключевых цитокинов в развитии T2-воспаления

Примечание: IL – интерлейкин; Th – T-хелпер; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин.

Его избыточная, патологическая секреция приводит к формированию хронического воспалительного очага с вовлечением множества T2-иммунокомпетентных клеток (Th2, врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2s), дендритных клеток, эозинофилов). Тимусный стромальный лимфопоэтин способен активировать оба звена иммунного ответа [69]. Кроме

того, TSLP прямо активирует тучные клетки, вызывая независимую от IgE секрецию провоспалительных медиаторов, воздействует на эозинофилы, замедляет их апоптоз и стимулирует секрецию эозинофильных белков (рис. 6).

TSLP из носовых полипов индуцирует более высокий уровень секреции IL-5 тучными клетками.



**Тезепелумаб, связанный с TSLP**

**Рис. 6.** Роль тимусного стромального лимфопоэтина в патогенезе бронхиальной астмы

Тезепелумаб – моноклональное антитело, которое связывается с TSLP, предотвращая его взаимодействие с рецепторным комплексом. В исследованиях было показано, что применение тезепелумаба ассоциировано со значительным положительным исходом при лечении неконтролируемой ТБА [71]. В частности, в 2 ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях тезепелумаба – PATHWAY фазы 2b и NAVIGATOR фазы 3 – изучали безопасность и эффективность препарата в уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких у пациентов с неконтролируемой ТБА. Примечательно, что PATHWAY и NAVIGATOR включали широкий спектр пациентов с ТБА независимо от наличия у них ключевых биомаркеров заболевания, таких как количество эозинофилов в крови, аллергический статус и FeNO. Показано также влияние тезепелумаба на редукцию назальных полипов [71–73].

Лечение моноклональными антителами приводит к уменьшению выраженности симптомов БА, росту спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций. Особенно важно подчеркнуть безопасность всех известных в клинической практике таргетных препаратов в лечении ТБА. Также следует отметить не только значительное снижение обострений заболевания, но и выраженное снижение зависимости пациентов от постоянного приема пероральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов за счет формирующихся осложнений.

## Литература

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. <https://ginasthma.org>.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 343–73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
4. Hahn DL. Comment on: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44(1): 266. doi: 10.1183/09031936.00037214.
5. Brusselle GG, Kraft M. Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 315–8. doi: 10.1183/09031936.00191113.
6. Wechsler ME, Cox GP. Comment on: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44(1): 267. doi: 10.1183/09031936.00043514.
7. Chung KF. Managing severe asthma in adults: lessons from the ERS/ATS guidelines. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1): 8–15. doi: 10.1097/MCP.0000000000001116.
8. Wang E, Hoyte FC. Traditional Therapies for Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36(3): 581–608. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.013.
9. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39(1): 91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391.
10. Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M. et al. Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317(3): 269–279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.
11. Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 438–45. doi: 10.1183/09031936.00124506.
12. Li D, Wu J, Xiong X. The Role of the Acetylcholine System in Common Respiratory Diseases and COVID-19. *Molecules* 2023; 28(3): 1139. doi: 10.3390/molecules28031139.
13. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(4): 832–6. doi: 10.1164/ajrccm/142.4.832.
14. Tan DJ, Bui DS, Dai X et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30(159): 200185. doi: 10.1183/16000617.0185-2020.
15. Hirst SJ, Lee TH. Airway smooth muscle as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3): S201–6. doi: 10.1164/ajrccm.158.supplement\_2.13tac190.
16. Amrani Y, Panettieri RA, Ramos-Ramirez P et al. Important lessons learned from studies on the pharmacology of glucocorticoids in human airway smooth muscle cells: Too much of a good thing may be a problem. *Pharmacol Ther* 2020; 213: 107589. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107589.
17. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Медицинский совет* 2014; 16: 18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2014-16-18-23.
18. Van Herck M, Spruit MA, Burtin C et al. Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributors to the Burden of Disease. *J Clin Med* 2018; 7(12): 471. doi: 10.3390/jcm7120471.
19. Hekking PW, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
20. Reddel HK, Sawyer SM, Everett PW et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med J Aust* 2015; 202(9): 492–7. doi: 10.5694/mja14.01564.



21. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017; 7(9): e016688. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016688.
22. Selby L, Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(2): 132-140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
23. Bush A. This Child's Asthma Appears to Be Severe: But Where Actually Is the Severe Problem? *Acta Med Acad* 2020; 49(2): 103-116. doi: 10.5644/ama2006-124.290.
24. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(10): 713-724. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00185-7.
25. Zhou X, Zhang P, Tan H et al. Progress in diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma in children. *Ther Adv Respir Dis* 2023; 17: 17534666231213637. doi: 10.1177/17534666231213637.
26. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(4): 315-23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
27. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma *Allergy* 2020; 75(5): 1023-1042. doi: 10.1111/all.14221.
28. Djukanović R, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody Omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
29. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(4): 408-16. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02191.x.
30. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014; 108(4): 571-6. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
31. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 49. doi: 10.1186/s13223-020-00442-0.
32. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
33. Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: results of a 5-year single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 54: 25-30. doi: 10.1016/j.pupt.2018.11.002.
34. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133: 420-426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x.
35. Noga O, Hanf G, Brachmann I et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1493-9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.028.
36. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy* 2006; 61(9): 1141-4. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01180.x.
37. Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(2): 475-84. doi: 10.1177/039463201202500217.
38. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619841274. doi: 10.1177/1753466619841274.
39. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520-528. doi: 10.1159/000334701.
40. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (4): 470-475.e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
41. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011; 66(9): 1142-1145. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x.
42. Shakuntulla F., Chiarella S.E. Safety of biologicals for atopic diseases during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(12): 3149-3155. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.013.
43. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 452-456. doi: 10.1183/09031936.00165106.
44. Bousquet J. Stratification of patients with severe asthma. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 330-1. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00057-0.
45. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled,

- phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
46. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Devel Ther* 2017; 11: 3137-3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.
47. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9842): 651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
48. 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: 1189-1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
49. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464-1466.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
50. Taillé C. et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* 2020; 1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019.
51. Caminati M. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a real-world snapshot on clinical markers and timing of response. *Exp Rev Respir Med* 2019; 13(12): 1205-12. doi: 10.1080/17476348.2019.1676734.
52. Pelaia C. et al. Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50(7): 780-788. doi: 10.1111/cea.13613.
53. Schleich F. et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 687-95. doi: 10.1111/cea.13601.
54. Gevaert P., van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (5): 989-995.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
55. Bakakos A, Rovina N, Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 3969. doi: 10.3390/ijms22083969.
56. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
57. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al.; CALIMA study investigators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
58. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(9): 1605-1613. doi: 10.1080/03007995.2017.1347091.
59. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al.; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
60. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM et al.; BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1): 46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
61. Harrison TW, Chanez P, Menzella F et al.; ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3): 260-274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
62. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 47-58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0.
63. Gavett SH, O'Hearn DJ, Karp CL et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 1): L253-61. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
64. Corry DB, Folkesson HG, Warnock ML et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med* 1996; 183(1): 109-17. doi: 10.1084/jem.183.1.109.
65. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* 2015; 75(1): 68-78. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
66. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther* 2018; 35(5): 737-748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
67. 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(26): 2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
68. Bleck B, Tse DB, Curotto de Lafaille MA et al. Diesel exhaust particle-exposed human bronchial epithelial cells induce dendritic cell maturation and polarization via thymic stromal lymphopoietin. *J Clin Immunol* 2008; 28(2): 147-56. doi: 10.1007/s10875-007-9149-0.

69. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2102-10. doi: 10.1056/NEJMoa1402895.

70. Corren J, Parnes JR, Wang L et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.

71. Emson C, Corren J, Sałapa K et al. Efficacy of Tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a *post hoc* analysis of the phase 2b PATHWAY study. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 91-99. doi: 10.2147/JAA.S288260.

### Информация об авторах

**Княжеская Надежда Павловна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

**Белевский Андрей Станиславович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Фомина Дарья Сергеевна** — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы»; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria\_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

**Солдатов Дмитрий Германович** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)