

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Эозинофильная астма является распространенным фенотипом тяжелой астмы и встречается по крайней мере у половины пациентов. За последнее время произошли существенные изменения в подходах к лечению тяжелой бронхиальной астмы, и прежде всего эозинофильной астмы. В статье обсуждаются вопросы роли эозинофилов в патогенезе тяжелой астмы, выявления фенотипа тяжелой эозинофильной астмы и современные подходы к таргетной терапии тяжелой астмы эозинофильного фенотипа с помощью биологических препаратов. Особый акцент сделан на препараты моноклональных антител к интерлейкину-5, в частности меполизумаб, недавно одобренный для клинического применения в нашей стране.

Ключевые слова: эозинофилы, тяжелая эозинофильная астма, биологическая терапия, меполизумаб.

N.M. NENASHEVA, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
SEVERE EOSINOPHILIC BRONCHIAL ASTHMA: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Eosinophilic asthma is a common phenotype of severe asthma, occurring in at least half of patients. In recent years, there have been significant changes in the approaches to the treatment of severe bronchial asthma and, above all, eosinophilic asthma. The article discusses the role of eosinophils in the pathogenesis of severe asthma, the detection of the phenotype of severe eosinophilic asthma, and modern approaches to targeting severe asthma with an eosinophilic phenotype using biological agents. A special emphasis is placed on preparations of monoclonal antibodies to interleukin-5, in particular, mepolizumab, recently approved for clinical use in our country.

Keywords: eosinophils, severe eosinophilic asthma, biological therapy, mepolizumab.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является распространенным хроническим заболеванием среди всех возрастных групп пациентов, и не менее 315 млн человек в мире страдают БА [1]. Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений. Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛП). Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Вместе с тем существует не очень большая (5–10%) часть больных, которые имеют тяжелую БА [2, 3]. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [4].

Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛП/теофилином) в предыдущий год, или применения системных ГКС $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или которая остается неконтро-

лируемой несмотря на эту терапию (рис. 1) [3, 5]. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: ACQ > 1,5; ACT < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью > 3 дней каждый) в предыдущий год;
- серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: ОФВ1 < 80% должного (в условиях редуцированного ОФВ1/ФЖЕЛ, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмычного периода после бронходилататоров.

Для подтверждения диагноза тяжелой БА (ТБА) необходимо исключить альтернативные диагнозы, низкую приверженность к назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции и неконтролируемые сопутствующие заболевания. Все возможные модифицируемые факторы риска отсутствия контроля БА должны быть приняты во внимание и устранены, прежде чем диагноз тяжелой БА будет поставлен. Так, например, в исследовании, выполненном в Голландии, обнаружено, что пациенты с «трудной для контроля» БА составляют 17,4% всей популяции взрослых больных БА в этой

стране [6], однако только 20,5% из них оказались привержены терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с другими препаратами для контроля и имели при этом адекватную технику ингаляции. Таким образом, было выявлено, что тяжелой резистентной БА страдают лишь 3,6% пациентов. Результаты этого исследования свидетельствуют, что тяжелая резистентная БА, требующая целевой биологической терапии, – не очень частая проблема среди пациентов с БА.

Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов

Однако тяжелая астма оказывает большое влияние на качество жизни пациентов и их семей. Степень тяжести БА и количество обострений были значимо связаны со снижением качества жизни пациентов [7]. Симптомы и ограничения активности – две основные области, которые потенциально влияют на качество жизни у пациентов с тяжелой астмой. Важной характеристикой тяжелой БА являются частые и тяжелые обострения. Важно понимать, что обострение может развиваться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но считается частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой и/или тяжелой БА [8]. Достижение контроля тяжелой БА – трудная задача, которая требует многогранного подхода с учетом фенотипических особенностей ТБА. В последние годы появилась новая многообещающая возможность лечения ТБА с помощью биологических препаратов моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании Т2- и неТ2-эндотипов БА. Три биологиче-

ских препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, в том числе в России. Следует отметить, что эти препараты показаны для терапии аллергической ТБА (омализумаб) и эозинофильной ТБА (меполизумаб и реслизумаб).

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

Тяжелая БА, как и всякая БА, гетерогенна. На основании нескольких кластерных анализов [3, 9, 10] среди больных тяжелой БА можно выделить следующие фенотипы:

- тяжелая аллергическая БА с ранним дебютом;
- тяжелая эозинофильная неаллергическая БА с поздним дебютом;
- тяжелая неэозинофильная БА с поздним дебютом, связанная с ожирением (преимущественно у женщин).

С точки зрения эндотипов (субтип болезни, определяемый особым патофизиологическим механизмом) тяжелая БА может быть Т2- и не Т2-обусловленная [3, 11]. Т2-эндотип БА, реализуемый за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) (неаллергический вариант), проявляется преимущественно эозинофильным воспалением (рис. 2) [12]. Не Т2-эндотип БА, реализуемый, по-видимому, через Th1- и Th17-клетки, ассоциирован преимущественно с нейтрофильным воспалением в слизистой бронхов. Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. и соавт., у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [13]. Собственный ретроспективный анализ 128 пациентов с тяжелой неконтролируемой БА

Рисунок 1. Ступенчатая терапия БА по GINA-2018 (адапт. из [5])

	Ступень 1	Ступень 2 Низкие дозы ИГКС	Ступень 3 Низкие дозы ИГКС/ДДБА **	Ступень 4 Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Ступень 5 Консультация по доп. терапии Тиотропий ** АнтиIgE АнтиИЛ-5
Предпочтительный препарат для контроля заболевания					
Другие препараты для контроля заболевания	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) Низкие дозы теофиллина *	Ср./высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + АЛП (или + теоф. *)	Дополнительно тиотропий # Высокие дозы ИГКС + АЛП (или теоф. *)	Доп. низкие дозы оральных КС
Препарат неотложной помощи	Короткодействующие бета ₂ -агонисты по требованию (КДБА)		По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол ***		

* Не рекомендуется для детей < 12 лет

** Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе

*** ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах

Раствор тиотропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе

Таблица 1. Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа тяжелой эозинофильной астмы (ТЭА) (адапт. из Buhl R. et al., 2017 [17])

Большие критерии ТЭА	Малые критерии ТЭА
1. Подтвержденный диагноз тяжелой БА. 2. Персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 клеток/мкл) и (или) мокроты, выявленная в ≥ 2 исследованиях. 3. Частые обострения БА (≥ 2 за 12 мес.). 4. Зависимость (продолжающаяся или эпизодическая) от применения системных ГКС для достижения лучшего контроля над БА	1. Позднее начало БА. 2. Наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, часто в сочетании с назальными полипами). 3. Повышенная активность других биомаркеров эозинофильного воспаления ($\text{FeNO} > 50$ ppb, периостин, дипептидилпептидаза-4). 4. Фиксированная бронхиальная обструкция. 5. Воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи

Эти критерии требуют валидации на большой популяции больных тяжелой БА, чтобы определить, какой набор этих критериев является оптимальным для определения тяжелой эозинофильной астмы.

Следует отметить, что у пациентов с анамнезом атопии развитие БА вовсе не обязательно связано с аллергическим характером воспаления [17]. В связи с этим у больных БА, имеющих подтвержденную сенсibilизацию к аллергенам и не достигающих контроля над БА на фоне адекватно назначенного лечения, следует проводить дифференциальную диагностику тяжелой аллергической БА и тяжелой эозинофильной астмы на предмет выявления высокого уровня эозинофилии крови и/или мокроты, уточнение возраста манифестации заболевания, а также тщательную оценку связи воздействия аллергенов и клинических проявлений и обострений БА [17]. Важный критерий в пользу постановки диагноза тяжелой эозинофильной астмы – некоторый положительный ответ на системные ГКС и выраженная эффективность от назначения анти-IL-5 препаратов.

ЗНАЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БА

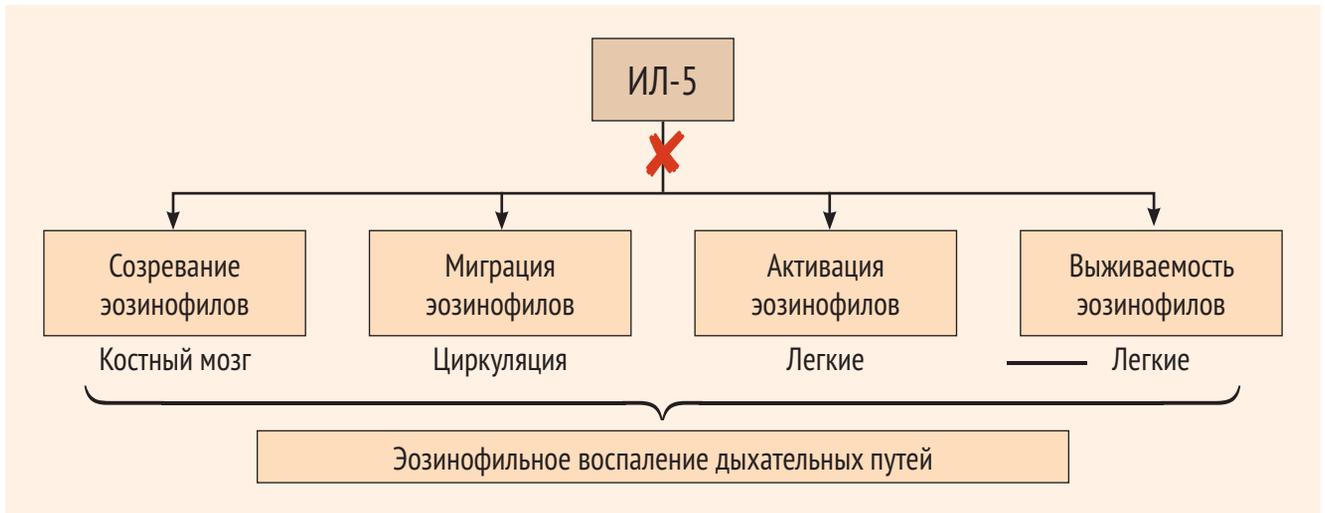
Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях – характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА. Еще в 1992 г. J. Bousquet и соавт. было показано, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА [18]. Эозинофилы – основные эффекторные клетки, ответственные за воспалительные изменения в слизистой бронхов, которые они реализуют с помощью мощных цитоплазматических белков, содержащихся в их гранулах и благодаря способности вырабатывать цитокины. Эозинофильные белки включают главный основной протеин, эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу и эозинофильный нейро-

токсин. Цитотоксичность эозинофильного катионного протеина продемонстрирована в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Кроме того, эозинофильный катионный протеин обладает иммуномодулирующими свойствами, т. к. воздействует на лимфоциты и стимулирует иммунный ответ Th2-типа. Активные формы кислорода, генерируемые эозинофильными пероксидазами эозинофилов, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток путем апоптоза и некроза. Таким образом, действие протеинов эозинофильных гранул приводит к усилению нейрообусловленной бронхоконстрикции, активации и повреждению эпителиальных клеток дыхательных путей. Кроме того, эозинофилы способны синтезировать многочисленные цитокины и факторы роста, которые обеспечивают взаимодействие эозинофилов с другими клетками иммунного ответа и воспаления. Это провоспалительные цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-18 и трансформирующий фактор роста (TGF)- α/β , хемокины (RANTES, эотаксин-1) и липидные медиаторы (фактор активации тромбоцитов и лейкотриен C4). Эозинофилы могут влиять на развитие тканей, гомеостаз и процессы репарации, регулируют иммунный ответ и проявляют провоспалительные эффекторные функции [19]. Цитокины эозинофилов, такие как TGF- α и TGF- β , участвуют в механизме секреции муцина и формировании фиброза бронхиальной стенки [20]. Эозинофилия мокроты коррелирует с выраженностью симптомов, тяжестью БА и снижением функции легких [21]. В исследовании, включившем 41 взрослого пациента со стабильной БА разной степени тяжести, выявлена связь между выраженностью эозинофилии мокроты, редуцированным апоптозом эозинофилов и клинической тяжестью БА [22]. В другом исследовании показана связь эозинофилии дыхательных путей с обострениями БА [23]. Пациенты с частыми обострениями БА имели высокий уровень эозинофилов в мокроте ($>25\%$), несмотря на высокие дозы получаемых ИГКС (>2000 мкг беклометазона) [24].

Для подтверждения диагноза тяжелой БА необходимо исключить альтернативные диагнозы, низкую приверженность к назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции и неконтролируемые сопутствующие заболевания

Показана высокая корреляция между эозинофилией дыхательных путей и периферической крови при БА. Определение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови может быть использовано в качестве биомаркера, поскольку в ряде исследований показана значительная корреляция ($p < 0,0001$, $R_s = 0,6$) между эозинофилией мокроты и числом эозинофилов в периферической крови у больных БА [15, 25]. Рост числа эозинофилов в периферической крови коррелирует со степенью тяжести БА и обратно пропорционален объему

Рисунок 3. Ингибирование ИЛ-5 приводит к редуцированию эозинофильного воспаления



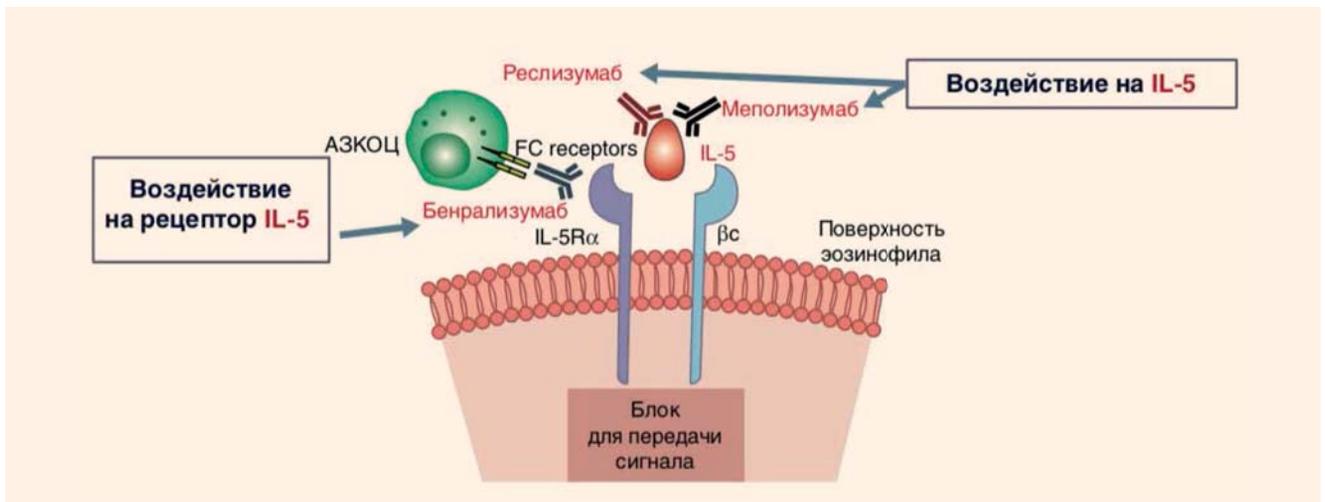
форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Уровень эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл и более (по результатам ≥ 2 исследований) представляет собой достоверный биомаркер, позволяющий спрогнозировать наличие эозинофилии мокроты и значимый положительный эффект от назначения ряда таргетных биологических молекул, например анти-ИЛ-5-препаратов, что говорит в пользу того, что эозинофилы крови могут быть маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях у больных БА.

Итак, эозинофилы – ключевые клетки в формировании воспаления при БА, а основной цитокин, способствующий запуску и поддержанию этого типа воспаления, – интерлейкин-5 (ИЛ-5). Секретия провоспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами, ILC2 (врожденными лимфоидными клетками 2-го типа)) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути,

активации и выживаемости (рис. 3). ИЛ-5 действует на клетки-мишени, связываясь с их специфическим рецептором (ИЛ-5R), представленным на различных клетках. ИЛ-5R состоит из уникальной α -цепи (ИЛ-5R α /CD125) и общей цитокиновой β -цепи (β c/CD131). ИЛ-5R α специфически связывается с ИЛ-5, а ИЛ-5R β c делит свои рецепторные свойства с другими рецепторами цитокинов ИЛ-3R и GM-CSF-рецептором (гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор). С учетом важной роли ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления блокада его эффектов – важная цель терапии заболеваний, в том числе БА, в основе которых лежит данный тип воспаления (рис. 3) [26]. Анти-ИЛ-5-терапия активно исследуется при таких заболеваниях, как назальный полипоз, эозинофильный эзофагит, atopический дерматит, гиперэозинофильный синдром, синдром Чердж – Стросс.

В настоящее время в мире уже одобрены для клинического применения при БА 3 препарата анти-ИЛ-5:

Рисунок 4. Препараты моноклональных антител против интерлейкина-5 (адапт. из Varricchi G. et al., 2016 [26])



меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб, причем 2 из них (реслизумаб и меполизумаб) зарегистрированы для клинического применения и в нашей стране. Эти препараты, хотя и направлены против ИЛ-5, имеют несколько разный механизм действия: меполизумаб и реслизумаб – моноклональные антитела собственно к молекуле ИЛ-5, а бенрализумаб – моноклональное антитело к субъединице рецептора IL-5R α (рис. 4). Одним из первых и хорошо изученных препаратов этой группы является меполизумаб, имеющий доказанную эффективность и безопасность в клинических исследованиях длительностью до 4,5 лет.

МЕПОЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ ТБА

Меполизумаб – полностью гуманизированное нейтрализующее IgG1 антитело к ИЛ-5, которое секвестрирует цитокин и препятствует его связыванию с α -субъединицей IL-5R, тем самым блокируя эффекты ИЛ-5. Меполизумаб селективно ингибирует эозинофильное воспаление, редуцирует число эозинофилов как в мокроте, так и в крови [27]. Первые исследования изучения меполизумаба при терапии пациентов с ТБА показали уменьшение эозинофилии мокроты и крови и продемонстрировали клиническое влияние подобного рода терапии именно в популяции пациентов с ТБА с эозинофилией [28]. В этом исследовании оценили стероид-спарринговый эффект меполизумаба у пациентов с повышенным числом эозинофилов в мокроте, несмотря на лечение преднизолоном и высокими дозами ИГКС. Результаты показали, что по сравнению с плацебо меполизумаб, уменьшая число эозинофилов в мокроте и крови, редуцирует обострения БА. В другом исследовании тоже была продемонстрирована эффективность меполизумаба в отношении обострений и качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА, получавших высокие дозы ГКС [29]. Большое мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (DREAM), включившее 621 пациента с

тяжелой эозинофильной БА и частыми тяжелыми обострениями, показало снижение частоты обострений у больных, получавших меполизумаб в течение года, и хорошую переносимость препарата, причем самая низкая доза 75 мг внутривенно оказала наибольший эффект [30].

Было отмечено, что уровень IgE и атопический статус, в отличие от эозинофилии крови, не влияли на клинический ответ на препарат. Последующие исследования – MENSA и SIRIUS – тоже продемонстрировали эффективность меполизумаба у пациентов с эозинофильной БА [31, 32]. В таблице 2 приводятся основные характеристики пациентов/критерии включения в исследования DREAM, MENSA и SIRIUS. В исследовании MENSA к тому же сравнили две лекарственные формы препарата (для внутривенного введения 75 мг и подкожного 100 мг) с плацебо. Уровень обострений у пациентов, получавших внутривенно и подкожно меполизумаб, уменьшился по сравнению с плацебо на 47 и 53% соответственно [31]. На рисунке 5 представлено снижение частоты обострений БА у больных, получавших меполизумаб по сравнению с плацебо, в зависимости от выраженности исходной эозинофилии крови. Кроме уменьшения частоты обострений, пациенты отметили повышение качества жизни и улучшение контроля БА (рис. 6).

Первые исследования изучения меполизумаба при терапии пациентов с ТБА показали уменьшение эозинофилии мокроты и крови и продемонстрировали клиническое влияние подобного рода терапии именно в популяции пациентов с ТБА с эозинофилией

В исследовании SIRIUS изучили возможность уменьшения дозы системных ГКС у пациентов, получавших терапию меполизумабом по сравнению с плацебо. Средний процент редукции дозы системных ГКС составил

Таблица 2. Характеристика популяции пациентов с эозинофильной ТБА, включенных в исследования меполизумаба [30–32]

Критерии включения	Меполизумаб		
	DREAM	MENSA	SIRIUS
Требуемая поддерживающая терапия	≥880 мкг ФП или эквивалент/день ± поддерживающая доза ОКС + препарат базисной терапии	≥880 мкг ФП или эквивалент/день + ≥ 3 месяцев дополнительный препарат базисной терапии	≥6 месяцев ОКС (5–35 мг/день преднизолона или эквивалент) + дополнительный препарат базисной терапии
ЭОЗ крови, клеток/мкл	В крови ≥ 300 клеток/мкл или в мокроте ≥ 3% за последние 12 месяцев	В крови ≥ 150 клеток/мкл в начале терапии или ≥ 300 клеток/мкл за последние 12 месяцев	
Обострения (за последние 12 месяцев)	≥2 †		N/A
Поддерживающая терапия ОКС	ДА		5–35 мг/день

ЭОЗ – эозинофилы; ФП – флутиказона пропионат; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; N/A – не применимо; ОКС – оральные глюкокортикостероиды.

† Обострением астмы считались ситуации, потребовавшие назначения ОКС в течение как минимум 3 дней, или обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации.

Рисунок 5. Снижение частоты обострений БА у больных, получавших меполизумаб (исследование MENSA) по сравнению с плацебо [31]

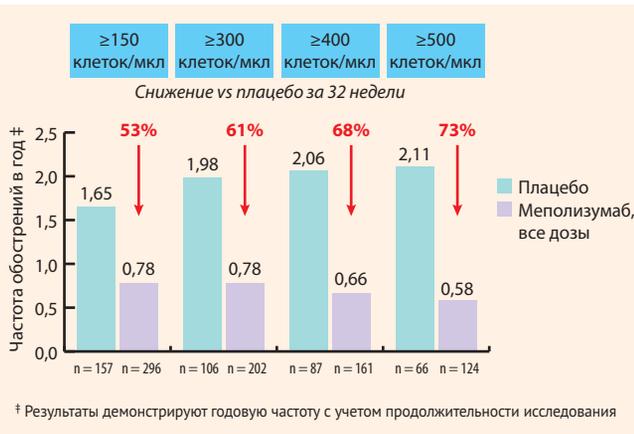
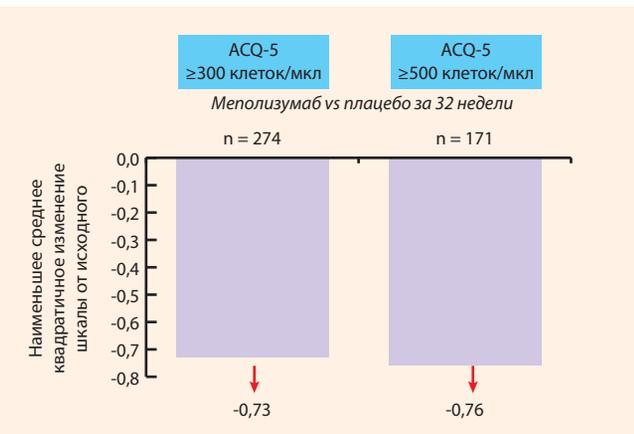


Рисунок 6. Улучшение контроля БА в результате терапии меполизумабом (исследование MENSA, представлены результаты для пациентов на высокой дозе ИГКС/ДДБА и с частотой обострений ≥ 2 в год) [31]



50% в группе больных, лечившихся меполизумабом, а вероятность ее снижения была в 2,39 раза выше в сравнении с плацебо (рис. 7). Вдобавок, несмотря на уменьшение дозы ГКС, эти больные имели меньше обострений и лучший контроль БА [32].

Поиск биомаркера лучшего ответа на меполизумаб среди больных БА – важная задача. В ходе ретроспективного анализа исследований DREAM и MENSA была идентифицирована положительная корреляция между исходным уровнем эозинофилов крови и величиной ответа на лечение меполизумабом, при этом пороговое значение эозинофилии крови, прогнозирующее значительный ответ на лечение, составляло 150 клеток/мкл. Вместе с тем этот низкий порог был продемонстрирован для тщательно охарактеризованной популяции пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Этот уровень эозинофилии попадает в диапазон нормальных значений и, стало быть, не имеет дискриминационной силы, чтобы идентифицировать подгруппу ответчиков в гетерогенной популяции

больных БА. В этом контексте для назначения меполизумаба рассматривают 2 порога:

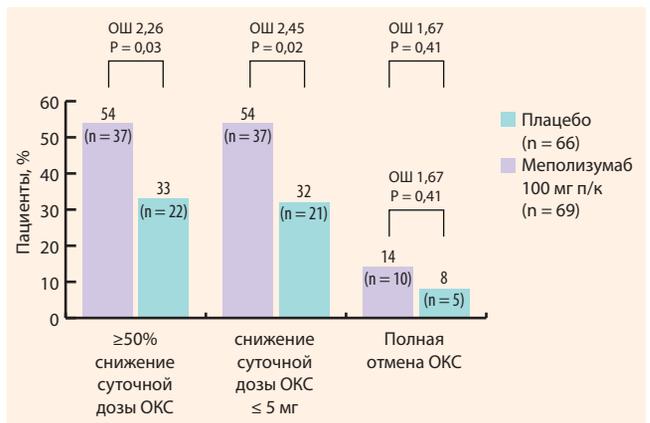
- 1) подсчет эозинофилов в крови (≥ 300 клеток/мкл хотя бы в одном анализе в течение года) для выявления потенциальных респондентов в когорте больных тяжелой БА и ответа на лечение меполизумабом;
- 2) более низкий порог (≥ 150 клеток/мкл при инициации терапии) для лечения меполизумабом больных с ранее хорошо охарактеризованной тяжелой эозинофильной БА, например, как показано в исследовании SIRIUS, для пациентов, регулярно получавших оральные ГКС, у которых ожидаемо подавление количества эозинофилов в крови, поэтому порог эозинофилии >150 клеток/мкл для них достаточно чувствителен.

Меполизумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, частота и вид нежелательных побочных эффектов не отличались от плацебо. В исследовании MENSA была продемонстрирована одинаково хорошая переносимость как внутривенной, так и подкожной формы меполизумаба, за исключением частоты развития реакций в месте введения (меполизумаб 100 мг п/к 8% и плацебо 3%). Два открытых дополнительных исследования были разработаны с целью сбора данных для оценки долгосрочной (в течение не менее 12 месяцев) безопасности и иммуногенности меполизумаба при применении в дозе 100 мг п/к – COLUMBA и COSMOS.

В ходе ретроспективного анализа исследований DREAM и MENSA была идентифицирована положительная корреляция между исходным уровнем эозинофилов крови и величиной ответа на лечение меполизумабом

Исследование COSMOS – многоцентровое открытое дополнительное исследование по оценке длительной безопасности меполизумаба 100 мг п/к один раз в 4 неде-

Рисунок 7. Уменьшение суточной дозы оральных ГКС у пациентов, получавших меполизумаб (исследование SIRIUS [32])



ли в течение 48 недель в качестве дополнения к стандартной терапии у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, которые завершили участие в исследовании MENSA или SIRIUS [33]. Результаты показали, что частота развития обострений в течение года и ежедневная доза оральных ГКС у пациентов, ранее получавших меполизумаб, по-прежнему оставалась относительно низкой, что подтверждает длительное и устойчивое сохранение влияния меполизумаба на уменьшение частоты обострений и применения системных ГКС. Данные по безопасности и иммуногенности меполизумаба при длительном п/к введении согласовывались с результатами предыдущих исследований MENSA и SIRIUS. Не было зафиксировано случаев развития анафилаксии в связи с применением меполизумаба. Положительные результаты на наличие антител к меполизумабу встречались нечасто, их титры были, как правило, низкими и со временем уменьшались, при этом случаев выявления нейтрализующих антител не отмечалось [33].

COLUMBA – первое исследование, которое оценивало долгосрочный (до 4,5 лет) клинический ответ и фармакодинамический профиль меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой

Результаты другого длительного исследования эффективности и безопасности меполизумаба были представлены недавно [33, 34]. Исследование COLUMBA – мультицентровое открытое длительное исследование безопасности меполизумаба у пациентов с бронхиальной астмой, которые участвовали в исследовании DREAM. COLUMBA – первое исследование, которое оценивало долгосрочный (до 4,5 лет) клинический ответ и фармакодинамический профиль меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. После прекращения лечения в исследовании DREAM у пациентов наблюдалось увеличение обострений, пока их не включили в исследование COLUMBA, при этом длительный перерыв в лечении меполизумабом не оказал отрицательного влияния на последующую эффективность при возобновлении лечения [34]. Была продемонстрирована долгосрочная эффективность меполизумаба с последовательными сокращениями числа обострений и устойчивым улучшением контроля над астмой, причем у 33% пациентов БА не обострялась в течение длительного периода наблюдения. В течение периода исследования наблюдался устойчивый фармакодинамический эффект, при этом снижение эозинофилов в крови было постоянным и сохранялось на низком уровне в течение всего длительного лечения меполизумабом [34]. Профиль безопасности и иммуногенности, оцениваемый в исследовании COLUMBA, был схож с данными, полученными в предыдущих рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, а также в 52-недельном исследовании COSMOS [35]. Не было выявлено никаких новых данных в отношении безопасности при повторном назначении меполизумаба после длительного перерыва после исследования DREAM и при

продолжительной терапии в исследовании COLUMBA. Полученные результаты демонстрируют профиль безопасности и потенциал применения меполизумаба для длительной терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой [34, 35].

Таким образом, терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, причем при длительном применении его эффект не снижается, а переносимость и безопасность сохраняются.

Препарат меполизумаб зарегистрирован в РФ, США, европейских странах и внесен в федеральные и международные рекомендации по лечению БА в качестве дополнительной терапии БА на ступени 5 (рис. 1). Препарат меполизумаб (Нукала) показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет. Рекомендуемая доза составляет 100 мг в виде подкожной инъекции один раз в 4 недели [36]. Препарат предназначен для длительного применения. Врач, имеющий опыт диагностики и терапии БА, должен оценивать необходимость продолжения терапии, по крайней мере, ежегодно на основании степени тяжести заболевания и результатов контроля обострений [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая астма не является распространенной проблемой, однако существенно снижает качество жизни пациентов и их семей, приводя к частым и тяжелым обострениям, снижению функции легких, ограничению профессиональной и социальной активности. Тяжелая БА гетерогенна и может проявляться различными фенотипами, среди которых наиболее часто встречается эозинофильный фенотип. К фенотипу тяжелой эозинофильной БА в настоящее время относят больных преимущественно с поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления (эозинофилы крови ≥ 300 клеток/мкл), частыми обострениями и неблагоприятным прогнозом течения БА. Эозинофилы – ключевые клетки в формировании воспаления при БА, а основной цитокин, способствующий запуску и поддержанию этого типа воспаления, – интерлейкин-5 (ИЛ-5), поэтому блокада его эффектов – важная цель терапии эозинофильной БА. В настоящее время два биологических препарата моноклональных антител против ИЛ-5 одобрены для клинического применения в нашей стране: меполизумаб и реслизумаб.

Терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, причем при длительном применении его эффект не снижается, а переносимость и безопасность сохраняются

Меполизумаб в дозе 100 мг п/к представляет собой препарат таргетной терапии с доказанным преимуществом по сравнению с плацебо. Он значительно уменьшает частоту развития обострений, в том числе требующих госпитализации или обращений за неотложной помощью, частоту приме-

нения оральных ГКС без потери контроля над БА у пациентов, ежедневно нуждающихся в этой терапии. Меполизумаб повышает качество жизни, улучшает функцию легких, а профиль его нежелательных явлений сопоставим с плацебо. Следует помнить, что назначение биологических препаратов, в том числе меполизумаба, требует отбора паци-

ентов на основании клинических и биологических маркеров с целью достижения оптимального эффекта и рационального использования бюджета.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet L-P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 2012, 12: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 926-38.
- Chung KF, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43: 343-373
- Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*, 2015, 24: 631-9. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0801-x>.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Электронный ресурс 10.03.2018r. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Apr, 135(4): 896-902.
- Luskin AT, Chippis BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 544-552. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.011.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 405-413.
- Haldar P, Pavord I, Shaw D et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 218-224.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 315-323.
- Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 2012, 18: 716-725.
- Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine*, 2013, 19(8): 977.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*, 2015, 12: 22-27. doi: 10.1136/thx.2010.153643. /Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV. Severe bronchial asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, 12: 22-27. doi: 10.1136 / thx.2010.153643.
- Ненашева Н.М., Meyers A, Sun SX, Morimoto Y, Di Bonaventura M. Характеристика больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. Сборник трудов XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург 17-20 октября 2017 г. М.: ДизайнПресс, 2017: 21-22. / Nenasheva NM, Meyers A, Sun SX, Morimoto Y, Di Bonaventura M. Characteristics of patients with severe uncontrolled bronchial asthma in Russia. Collection of papers of the 27th National Respiratory Diseases Congress. St. Petersburg October 17-20, 2017 M. : DizainPress, 2017: 21-22
- Schleich F, Brusselle G, Louis R et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*, 2014, 108: 1723-1732.
- Shau DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Robers G, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*, 2015 Nov, 46(5): 1308-21. doi: 10.1183/13993003.00779-201.
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy*, 1992 Feb, 47(1): 3-11.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*, 2009, 101: 81-121. doi: 10.1016/S0065-2776(08)01003-1.
- Humbles AA, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*, 2004, 305: 1776-1779. doi: 10.1126/science.1100283.
- Green RH, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1715-1721. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
- Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG, Douglas JG, Walsh GM. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J*, 2003, 22: 484-90.
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 849-858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
- Kurczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators—a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*, 2014 Feb, 44(2): 212-21. doi: 10.1111/cea.12179.
- van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Sep, 124(5): 615-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
- Varricchi G et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16: 186-200.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, 356: 2144-48.
- Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*, 2009, 360: 985-993.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2009, 360: 973-84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 651-9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1198-1207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1189-1197.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*, 2016 Sep, 38(9): 2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- Albers FC, Ortega H, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Moore W. Durability of clinical response following long-term treatment with mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: the COLUMBA study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, May 18-23, 2018.
- Ortega HG, Albers FC, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Leigh R, Khatri S. Long-term Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, May 18-23, 2018 Poster No. P892 (A1367).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала/ Patient Information Leaflet for Nucala

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ненашева Наталья Михайловна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва