10.21518/2079-701X-2018-15-70-75

Р.С. ФАССАХОВ, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА:

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕСЛИЗУМАБА

В обзоре рассматриваются проблемы, связанные с лечением больных с тяжелой резистентной к терапии бронхиальной астмой: распространенность, социально-экономический ущерб, влияние на качество жизни. Детально обсуждается фенотип бронхиальной астмы с эозинофильным воспалением, частота встречаемости, клинические особенности и современные подходы к терапии, включая применение препарата моноклональных антител против интерлейкина-5 реслизумаба.

Ключевые слова: *тяжелая бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, интерлейкин-5, реслизумаб.*

R.S. FASSAKHOV, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University

SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: THERAPEUTIC POTENTIAL OF RESLIZUMAB

The review discusses the problems associated with the treatment of patients with severe resistant to therapy asthma: prevalence, socio-economic burden, impact on quality of life. The phenotype of bronchial asthma with eosinophilic inflammation, frequency of occurrence, clinical features, and modern approaches to therapy are discussed in detail, including the use of a drug of monoclonal antibodies against interleukin 5-reslizumab.

Keywords: *severe bronchial asthma; eosinophilic inflammation; interleukin 5; reslisumab.*

Общепринятая на сегодня фармакотерапия бронхиальной астмы (БА) в соответствии с последними международным и национальным рекомендациям заключается в назначении оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов, прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а также антилейкотриеновых препаратов, как правило, в комбинации с бронхолитиками – чаще всего с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), реже – теофиллином, дозировки которых подбираются в зависимости от уровня контроля и выраженности симптомов БА, с последующей корректировкой в сторону повышения дозы при неэффективности терапии и, соответственно, снижения – при достижении и поддержании контроля в течении достаточно длительного (не менее 3 месяцев) времени (так называемый ступенчатый подход) [1, 2].

Такой подход при условии правильной оценки врачом состояния пациента и выполнения больным предписанных врачебных назначений должен приводить к достижению контроля у подавляющего количества больных. Однако реальная клиническая практика показывает, что, несмотря на проводимую терапию, не удается добиться удовлетворительного уровня контроля заболевания практически у половины страдающих БА [3–5].

Среди наиболее частых причин неудовлетворительного контроля БА – недостаточная приверженность пациентов, ошибки в использовании ингаляторов, а также некоторые сопутствующие заболевания (в том числе ринит, ГЭРБ и др.), курение, ухудшающие как течение БА, так и ответ на терапию. Эти факторы, как правило, достаточно легко выявляются и корригируются, что приводит к улучшению контроля БА.

Однако даже после выявления и устранения упомянутых выше факторов у относительно небольшой (по разным данным, от 3 до 5%) доли больных БА остается неконтролируемой.

Такую БА принято называть трудной, резистентной к терапии.

Больные с тяжелой резистентной к стандартной терапии БА требуют персонифицированного подхода к терапии с учетом фенотипов заболевания.

Фенотипы БА представляют собой внешние проявления (клиническую картину), обусловленные проявлением активности генов под влиянием окружающей среды. Фенотип оказывает существенное влияние на определение диагностических подходов, выбор адекватной тактики лечения, а также прогноз заболевания.

При выделения фенотипов БА используют 2 подхода: по ведущему признаку [6] и так называемый кластерный анализ [7].

Среди наиболее частых причин неудовлетворительного контроля БА – недостаточная приверженность пациентов, ошибки в использовании ингаляторов, а также некоторые сопутствующие заболевания

Однако следует отметить, что до настоящего времени даже среди ведущих экспертов единой точки зрения на критерии выделения фенотипов нет, что связано прежде всего с отсутствием для большинства их них четко подтвержденных биомаркеров. Практически единственная объективно подтверждаемая отличительная характеристика фенотипов на сегодня – это наличие или отсутствие эозинофилии, в связи с чем наибольший прогресс в разработке новых подходов к терапии БА, основывающийся на выделении фенотипов, достигнут у больных с так называемым эозинофильным типом БА. Под эозинофильной БА понимают фенотип заболевания, при котором выявляют повышенное содержание эозинофилов (Эф) в биоптатах ДП, мокроте или периферической

крови. У больных БА, не получавших ИГКС, признаком эозинофильной астмы является присутствие Эф, превышающее 2% от количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [8].

Однако получение индуцированной мокроты – трудоемкий и недоступный в рутинной практике процесс, в связи с чем для идентификации эозинофильного фенотипа используют определение содержания Эф в периферической крови. При этом важным моментом является определение порогового содержания Эф. По опубликованным в 2014 г. данным, эозинофильная природа заболевания подтверждается у больных с неконтролируемой, несмотря на получаемую терапию, БА при содержании Эф в лейкоформуле более чем 300 клеток в мкл [9].

По мнению R. Buhl с соавт. [10], на тяжелую эозинофильную БА указывает наличие следующих диагностических критериев (*табл.*).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА

Повышенное число Эф (в мокроте или слизистой бронхов) ассоциируется с неадекватным контролем симптомов БА: у больных с эозинофилией кашель, одышка, ночные симптомы, свистящее дыхание и заложенность в грудной клетке отмечались примерно в 2 раза чаще [9]. Выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями ОФВ1 и PC_{20} метахолина [11]. У больных с эозинофильной БА отмечен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO 77 ppb (37-122 ppb), а также выраженная гиперреактивности к маннитолу по сравнению с нейтрофильным, панцигранулопетическим и смешанным фенотипами [12].

Важная прогностическая роль содержания Эф в периферической крови в отношении обострений БА была показана в опубликованных в 2015 г. результатах исследования более чем 130 000 больных БА в Великобритании. Оказалось, что среди пациентов с содержанием Эф в ПК более 400 кл/мкл значительно чаще развивались тяжелые обострения БА, а показатели контроля заболевания (применение препаратов скорой помощи, частота посещений врача и госпитализаций в связи с заболеванием) были значительно хуже, чем у больных с содержанием Эф ниже 400 кл/мкЛ [13]. Эти данные были подтверждены и в последующих исследованиях [14, 15].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА

Больные с тяжелой БА, требующие для достижения контроля назначения высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, а иногда и системных ГКС, составляют от 5 до 10% среди всех страдающих заболеванием [16]. Среди них не менее 20% остаются неконтролируемыми даже несмотря на получаемую адекватную терапию, что приводит к развитию тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, обострений, госпитализациям и существенному влиянию на качество жизни, а также значительному потреблению ресурсов здравоохранения.[17].

Фенотипы БА представляют собой внешние проявления (клиническую картину), обусловленные проявлением активности генов под влиянием окружающей среды

В настоящее время накапливаются данные и о частоте встречаемости эозинофильного фенотипа БА.

В проведенном в Англии когортном исследовании оценивали анонимные данные медицинской записей с декабря 1989 г. по июнь 2015 г. из баз данных больных, страдающих БА во время исследования (кроме диагностического кода заболевания, требовалась обязательная выписка одного или более противоастматического препарата в исследуемом году) в возрасте 5 лет и старше, без сопутствующей ХОБЛ, у которых имелись данные о количестве эозинофилов в перической крови [18]. Тяжелую эозинофильную БА определяли при наличии двух или более приступов астмы в течение года, при содержании эозинофилов в периферической крови ⩾ 0,3 ± 10^9/л у пациентов, получающих высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА.

Содержание Эф было повышено у 43% из 363 558 включенных в исследование, у 7% из них отмечено более 2 обострений за предыдущий год, 10% получали высокие дозы ИГКС/ДДБА. Критериям тяжелой эозинофильной БА соответствовало 2940 больных, что составило 0,81% (0,78–0,84% с доверительным интервалом (ДИ) 95%) от общего числа включенных в исследование. Общие расходы системы здравоохранения на лечение таких больных превышали аналогичный показатель у «среднего» больного БА практически в 4 раза (3,9, от 3,7 до 4,1 при 95% ДИ).

Таблица. Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа ТЭА

Большие критерии ТЭА	Малые критерии ТЭА
1. Подтвержденный диагноз тяжелой БА 2. Персистирующая эозинофилия крови (⩾300 клеток/мкл) и/или мокроты, выявленная в ⩾2 эпизодах исследования 3. Частые обострения БА (⩾2 эпизода за 12 месяцев) 4. Зависимость (продолжающаяся или эпизодическая) от применения СКС для достижения лучшего контроля над астмой	1. Позднее начало БА 2. Наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами 3. Повышенный уровень других биомаркеров эозинофильного воспаления (FeNO >50 ppb, периостин, ДПП-4) 4. Фиксированная бронхиальная обструкция 5. Воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи

FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа.

Большее потребление ресурсов здравоохранения у больных с тяжелой эозинофильной БА было выявлено и при ретроспективном анализе базы данных IMS Evidence 360 EMR с 2010 по 2014 г. в Канаде (провинция Онтарио). 212 больных старше 12 лет с тяжелой БА (получавших терапию высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА/либо антагонистами ЛТ/теофиллином, или омализумаб, или системные ГКС) были вынуждены обращаться за врачебной помощью по поводу астмы в среднем 6,5 раза в год, причем 9% требовалась помощь специалиста-пульмонолога. Полный анализ крови был проведен у 56 больных (26%), у 23 из них (41%) количество Эф было выше 300 клеток/мкл. У этих больных необходимость в консультации специалистов в области респираторных заболеваний требовалась чаще по сравнению с остальными (17% против 12%) [19].

В проведенном в США ретроспективном исследовании из базы данных EMRClaims + (eMAX Health, White Plains NY) с января 2004 г. по июль 2011 г. были извлечены пациенты с тяжелой БА (оцениваемой по уровню получаемой противоастматической терапии, соответствующей 4–5 ступеням GINA), которых затем разделили на 2 группы: с нормальным (<400 клеток/мкл) и повышенным (≥400 клеток/мкл) количеством Эф в периферической крови для последующей оценки вклада уровня Эф в использования ресурсов здравоохранения и затрат с использованием непараметрических тестов и многомерного моделирования [20]

Среди 1144 больных с указанием степени тяжести 179 (16%) пациентов соответствовали критериям тяжелой БА, у 20% (n = 35) из них отмечено повышение количества Эф. 17% пациентов с повышенным содержанием эозинофилов были госпитализированы в течение периода наблюдения по сравнению с 12% среди больных с нормальным уровнем Эф (p = 0,011). В целом, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Эф (n = 1734), пациенты с повышенным содержанием (n = 430) госпитализировались значительно чаще (0,51 против 0,21/год, p = 0,006), что, соответственно, приводило к увеличению расходов на стационарное лечение (2536 против 1091 долл., p = 0,011). Логистический регрессивный анализ показал, что повышенный уровень Эф ассоциировался с увеличением вероятности госпитализации в целом в 5,14 раза (95% ДИ: 1,76–1,99, p = 0,003), а госпитализаций по поводу БА – в 4,07 (95% ДИ: 1,26–13,12, p = 0,019).

Под эозинофильной БА понимают фенотип заболевания, при котором выявляют повышенное содержание эозинофилов в биоптатах ДП, мокроте или периферической крови

В исследовании, проведенном на юго-востоке Финляндии, были включены больные БА старше 18 лет, которым хотя бы один раз за период с 2003 по 2013 г. оценивалось количество Эф в периферической крови [21]. Из 4357 подобранных пациентов (средний возраст 60 лет, женщины 68%) у 1927 (44%) количество Эф превышало 300 кл/мкл крови. Пациенты с содержанием Эф ≤ 300 и ≥ 300 кл/мкл имели сходные клинические характеристики, включая возраст, функцию легких и индекс массы тела. Однако коморбидные состояния (пневмония, синусит и полипоз носа) встречались чаще у больных с эозинофилией. Больные с содержанием Эф ≥ 300 клеток/мкл госпитализировались и обращались за амбулаторной помощью по поводу обострений БА достоверно чаще по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Эф в крови.

Фенотип тяжелой эозинофильной БА занимает существенную долю среди больных с трудной астмой, характеризуясь более тяжелым течением, повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии

Другая группа скандинавских исследователей провела анализ распространенности тяжелой БА и долю пациентов, подходящих для антиИЛ5-терапии (получающих средние или высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА, с 2 и более обострениями в прошлом году, с эозинофилией периферической крови (≥300 клеток/мкл) и/или FeNO ≥ 50ppb) в рамках Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) – 12 летнего наблюдения за 203 больными с вновь развившейся БА [22].

Результаты исследования показали:

- что обе группы представляют собой высокую нагрузку на здравоохранение,
- распространенность тяжелой БА, определяемая в соответствии с критериями ERS/ATS, составила 5,9%,
- 2% больных соответствовали критериям для назначения им антиИЛ5-терапии.

Таким образом, фенотип тяжелой эозинофильной БА занимает существенную долю среди больных с трудной астмой, характеризуясь более тяжелым течением, повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии.

В связи с этим закономерно предположить, что у больных БА с преобладанием эозинофильного воспаления ДП перспективным для направленной патогенетической терапии является подавление активности Эф.

ИЛ5 и эозинофилы. В дифференцировке и активации Эф принимают участие многие цитокины – ИЛ3, 5, GM-CSF, эотаксин, но среди них наиболее многогранными эффектами обладает ИЛ5 [23–25], который:

- принимает участие в терминальной дифференцировке Эф, в том при их активации непосредственно в воспаленных тканях;
- способствует хемотаксису Эф в очаг аллергического или неаллергического воспаления;
- участвует в процессах активации и высвобождения Эф катионных белков, оказывающих повреждающее действие на легочную ткань;

■ угнетая процессы апоптоза Эф, способствует увеличению выживаемости клеток в тканях, приводя к персистенции воспаления.

В связи с этим именно ИЛ5 был выбран в качестве наиболее перспективной «мишени» для разработки новых средств фенотип-ориентированной терапии БА. В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата моноклональных антител, направленных на снижение активности ИЛ5: два – против собственно ИЛ5 (реслизумаб и меролизумаб), которые, связываясь с цитокином, препятствуют его взаимодействию с альфа-цепью расположенных на поверхности Эф рецепторов для ИЛ5, и один – против альфа-субъединицы рецептора для ИЛ5 (бенрализумаб).

РЕСЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело против IL-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [26].

В доклинических исследованиях было показано, что Реслизумаб высокоаффинно связывается с IL-5 и способен подавлять в очень низких концентрациях как пролиферацию эозинофилов, так и их миграцию в легкие [27].

Программа BREATH с включением больных плохо контролируемой, несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС (флутиказона пропионат ⩾ 440 мкг/сут или его эквивалент), среднетяжелой и тяжелой БА (ACQ ⩾ 1,5) с повышенным числом эозинофилов в периферической крови (⩾400 клеток/мкл), 1085 из которых получали реслизумаб и 679 – плацебо, включая четыре плацебо-контролируемых и одно открытое (n=1051) исследования в открытой фазе с участием 1051 больного, – представила результаты, убедительно показывающие эффективность и безопасность реслизумаба при лечении тяжелой эозинофильной БА [28–31].

Залог успеха терапии плохо контролируемой применением высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами тяжелой БА после решения вопросов приверженности, коррекции сопутствующих заболеваний заключается в правильном подборе современных средств иммунобиологической терапии

Применение реслизумаба у больных с трудной эозинофильной (количество Эф ⩾ 400 кл/мкл) БА приводило к:

1. Значительному снижению выраженности симптомов заболевания (доля пациентов, достигших снижения по шкале ACQ-7 на ⩾ 0,5 балла, была выше в группах приема препарата реслизумаб в сравнении с плацебо (76 против 63% в исследовании 3082, p = 0,0002 и 77 против 61% в исследовании 3083, p = 0,0002)) [28].
2. Снижению частоты обострений (до 59%) и частоты тяжелых обострений, требующих применения СКС (на 57%), а также увеличению периода времени до первого обострения БА [28]; более чем у 2/3 больных обострения в период терапии не развивались вообще.
3. Достоверному (на 120 и более мл) улучшению уже на 4 неделе терапии ОФВ1, сохраняющемуся на протяжении всего периода наблюдения (52 нед.).
4. Улучшению качества жизни: по данным вопросника AQLQ, улучшение показателей качества жизни наблюдалось с момента первой оценки после начала лечения (неделя 16), данный эффект был долгосрочным и сохранялся вплоть до конца исследования (до недели 52) [28].
5. Все описанные выше клинические эффекты наблюдались на фоне раннего (через 2–3 дня от введения 1-й дозы) и стабильного (вплоть до окончания исследования – до 52-й недели) снижения уровня эозинофилов крови (на 92% от исходного), а также эозинофилов мокроты (на 95,4% от исходного значения [29].

В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата моноклональных антител, направленных на снижение активности ИЛ5: два – против собственно ИЛ5 (реслизумаб и меролизумаб)

В рамках двухлетнего исследования открытой фазы у пациентов, получавших реслизумаб (n=571), наблюдалось длительное улучшение ОФВ1 и контроля симптомов на протяжении всего лечебного периода [30].

Ретроспективный анализ двух исследований фазы III показал, что реслизумаб оказался более эффективным у больных с поздним (старше 40 лет) фенотипом тяжелой БА, среди которых больных с атопической формой заболевания было меньше, чем среди пациентов, заболевших БА в детском и юношеском возрасте (фенотип с ранним началом): - 41 и 69% соответственно [32, 33].

Долгосрочное наблюдение за пациентами, лечившимися реслизумабом, расширило доступные данные по безопасности на период до 2 лет, продемонстрировав, что препарат реслизумаб переносится хорошо, а распределение нежелательных явлений (НЯ) по системно-органным классам соответствовало ожидаемому для пациентов с БА средней или тяжелой степени преимущественно в возрасте ⩾ 18 лет.

Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на реслизумаб [28].

В целом исследования III фазы продемонстрировали, что общий профиль безопасности и переносимости препарата реслизумаб сопоставим с группами пациентов, получавших плацебо в данных исследованиях [28, 34].

ПОДБОР БОЛЬНЫХ И ВЫБОР ТАРГЕТНОЙ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ТЯЖЕЛОЙ БА

Залог успеха терапии плохо контролируемой применением высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или

другими препаратами тяжелой БА после решения вопросов приверженности, коррекции сопутствующих заболеваний заключается в правильном подборе современных средств иммунобиологической терапии.

Совместный экспертный совет Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов предложил алгоритм ведения таких больных [35], который сводится к выполнению следующих шагов и рекомендаций.

Шаг 1. Лечащему врачу следует убедиться в корректности диагноза астмы, адекватности назначенной терапии и отсутствии других причин, препятствующих контролю над заболеванием.

Шаг 2. Осуществить комиссионную экспертную оценку конкретного клинического случая с целью повторного уточнения диагноза, определения наличия потенциальных факторов риска неконтролируемой астмы, достаточности объема проводимой базисной терапии и проведения необходимой коррекции лечения.

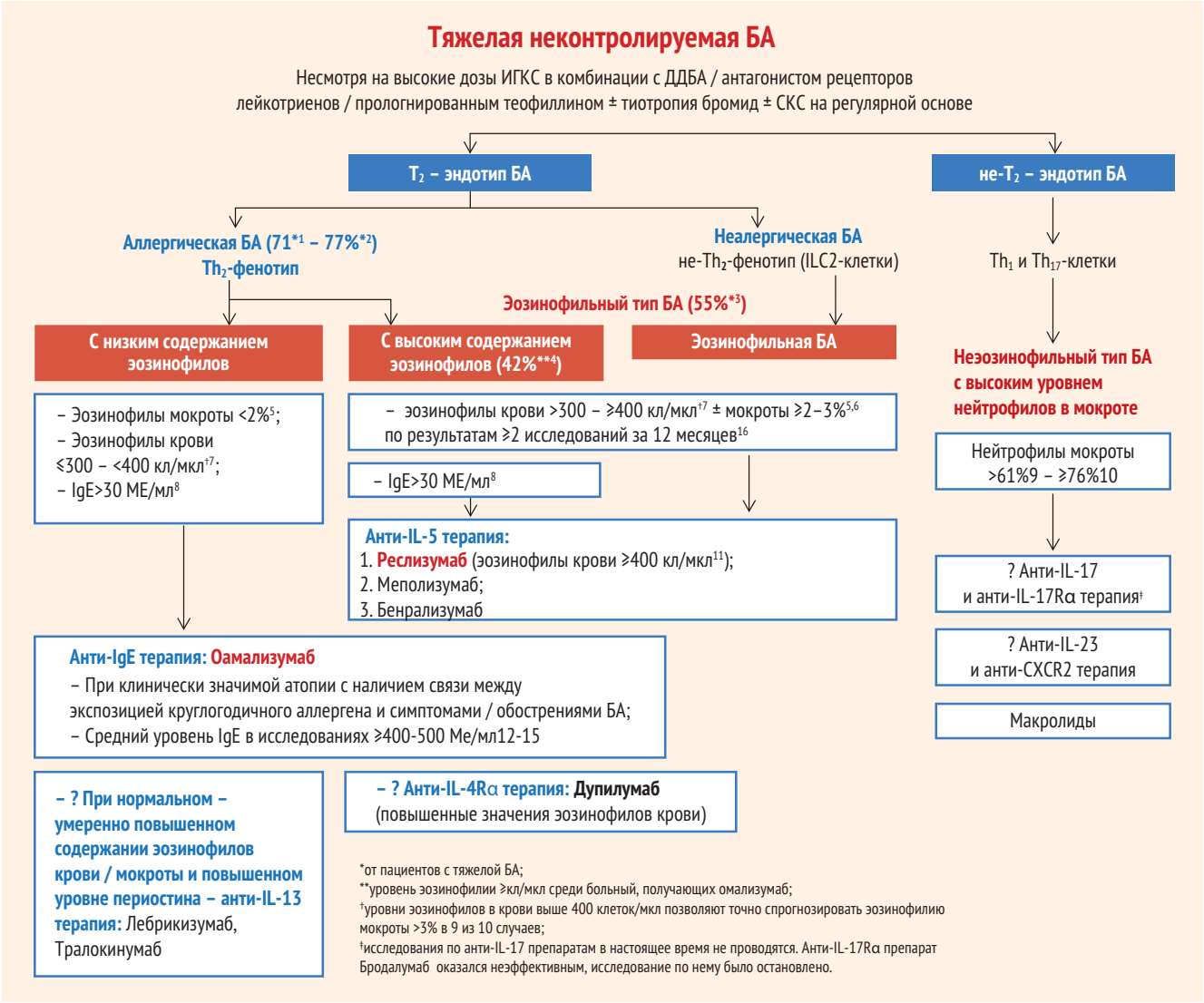
Шаг 3. Биофенотипирование астмы, выбор и назначение иммунобиологического препарата таргетной терапии (*рис.*).

Исходя из этого, потенциальными критериями выбора антиIL5-терапии для препарата реслизумаб являются:

- Фенотип тяжелой, резистентной к терапии БА с эозинофильным типом воспаления без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов/обострений БА, без выраженного повышения IgE (<400–500 МЕ/мл).
- Персистирующая эозинофилия крови (≥400 клеток/мкл).
- Позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи.

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

Рисунок. Алгоритм подбора таргетной биотерапии больным с тяжелой БА [34].



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma, https://ginasthma.org.
2. Национальные клинические рекомендации «Бронхиальная астма», М., 2017. /National clinical guidelines for the management of bronchial asthma, M., 2017.
3. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011, (6): 87-93. /Arkhipov VV, Grigorieva EV, Gavrishina EV. Asthma control in Russia: the results of the multicenter observational NIKA study. *Pulmonologiya*, 2011, (6): 87-93
4. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respiratory Research,* 2016, 17: 51.
5. Price D, Fletcher M, and van der Molen T Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med,* 2014, 24: 14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
6. Lockey R. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol In Practice*, 2014, 2(6): 682–685.
7. 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.
8. de Groot J, Storm H, Amelink M, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Research*, 2016, 2: 00100-2015. doi: 10.1183/23120541.00100-2015.
9. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol,* 2004, 113(1): 101-108.
10. 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.
11. Woodruff P, Khashayar R, Lazarus S et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. 2001, 108(5): 753–758.
12. Porsbjerg C, Lund T, Pedersen L, Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma*, 2009, 46(6): 606-612.
13. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 849–58.
14. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195: 302–13.
15. Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, et al. Identifying risk of future asthma attacks usingUK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy ClinImmunol Pract,* 2017, 5: 1015–24.
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J,* 2014, 43(2): 343–73.
17. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a reviewof the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med*, 2006, 100(7): 1139–51.
18. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*, 2018, 73(2): 116–124.
19. Husereau D, Goodfield J, Leigh Ri, et al. Severe, eosinophilic asthma in primary care in Canada: a longitudinal study of the clinical burden and economic impact based on linked electronic medical record data. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 15.
20. Casciano J, Krishnan J, Small M, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels- *BMC Pulmonary Medicine*, 2016, **16:** 100 doi. org/10.1186/s12890-016-0263-8.
21. Mäkelä M, Christensen HN, Karlsson A, et al. Health care resource utilization and characteristics of patients with eosinophilic asthma in secondary health care in Finland. *Eur Clin Respir J,* 2018, 5(1): 1458560. doi: 10.1080/20018525.2018.1458560.
22. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, et al. Prevalence of patients eligible for anti-IL-5 treatment in a cohort of adult-onset asthma. *The Jour nal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, doi: 10.1016/j. jaip.2018.05.032.
23. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*, 2015, 16: 45–56.
24. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 879783.
25. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*, 2013, 19: 977–979.
26. Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*, 2013, 7: 7–11.
27. Egan RW, Athwal D, Bodmer MW, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung,* 1999, 49: 779–790.
28. 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: 355–366.
29. Castro M, Mathur S Hargreave F, Boulet LP, Xie F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med,* 2011, 184: 1125–1132.
30. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference, 15–20 May 2015.
31. Denver, CO, USA. Poster #1025, Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. A randomized Phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress, 6–10 September 2014, Munich, Germany. Oral 4673.
32. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. A randomized Phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress, 6–10 September 2014, Munich, Germany. Poster P4375.
33. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 Study. *Chest*, 2016, 150(4): 789-798.
34. Cazzola M, Matera M, Levi-Schaffer F, Rogliani P. Safety of humanized monoclonal antibodies against IL-5 in asthma: focus on reslizumab. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018. doi: 10.1080/14740338.2018.1446940.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фассахов Рустем Салахович – д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

УЧЕНЫЕ ВЕРНУЛИ НАДЕЖДУ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Бактерия Listeria, которую считали резистентной к воздействию самых мощных антибиотиков, все же чувствительна к лечению. Исследователи из Соединенного Королевства продемонстрировали, что устойчивая к воздействию антибиотиков бактерия Listeria, вызывающая пищевую токсикоинфекцию, реагирует на антибиотик, несмотря на то что бактерия носит гены, которые делают ее высокоустойчивой. Ученые отмечают, что антибиотик фосфомицин может быть рассмотрен в качестве метода лечения данной опасной для жизни инфекции. Ранние лабораторные тесты показали, что фосфомицин не способен уничтожить Listeria, поскольку бактерия носит ген, который позволяет ей разрушать препарат. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что препарат эффективно уничтожал Listeria в инфицированных клетках в лаборатории и у мышей. Гены, которые активируются только тогда, когда бактерия инфицирует организм, нейтрализуют воздействие разрушающего препарат гена. Авторы исследования отмечают, что, несмотря на то что они обратили внимание лишь на бактерию Listeria, их открытие может быть релевантным и для других бактерий. Исследователи полагают, что возможность переориентировать существующие препараты дает надежду в борьбе с устойчивостью бактерий к лечению антибиотиками.