

Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения

Н.М. Ненашева, ORCID: 0000-0002-3162-2510, e-mail: 1444031@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Настоящая статья посвящена основным характеристикам тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и ее гетерогенности, в частности охарактеризована Т2-астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих Т2-воспаление. Основной акцент сделан на роли ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА как ключевых цитокинов в запуске и поддержании Т2-воспаления, а также на новой биологической молекуле – моноклональном антителе – дупилумабе, направленном на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующем тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб был недавно зарегистрирован в нашей стране для лечения средне-тяжелой и ТБА, а также среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. В статье представлена клиническая эффективность и переносимость дупилумаба у пациентов со среднетяжелой и ТБА.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотипы и эндотипы астмы, Т2-астма, интерлейкин-4, интерлейкин-13, дупилумаб

Для цитирования: Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50-61. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options

Natal'ya M. Nenasheva, ORCID: 0000-0002-3162-2510, e-mail: 1444031@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

This article is devoted to the main characteristics of severe bronchial asthma (SBA) and its heterogeneity, in particular, T2 asthma is characterized and the role of the main cytokines forming T2-inflammation is presented. The main emphasis is made on the role of the IL-4 and IL-13 in the pathogenesis of AD as the key cytokines in the initiation and maintenance of T2-inflammation, as well as on a new biological molecule – monoclonal antibody – dupilumab, directed to the α -subunit of IL-4 receptor, thus blocking the pathways of IL-4 and IL-13. Dupilumab has recently been registered in our country for the treatment of moderate and severe BA, as well as moderate and severe atopic dermatitis. The article presents the clinical efficacy and tolerability of dupilumab in patients with moderate and severe BA.

Keywords: severe bronchial asthma, asthma phenotypes and endotypes, T2 asthma, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab

For citation: Nenasheva N.M. Biological therapy of severe asthma: new targets and new treatment options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):50-61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является распространенным и гетерогенным заболеванием. Гетерогенность БА проявляется в возрасте ее дебюта (БА с ранним дебютом отличается от поздней астмы), этиологических триггерах (аллергены, респираторные вирусы, физическая нагрузка у элитных спортсменов и др.), по типу воспаления в дыхательных путях (эозинофильное, нейтрофильное, малогра-нулоцитарное), течению – от легкого интермиттирующего до тяжелого персистирующего, наконец, в ответе на терапию. Гетерогенность БА стала понятна довольно давно и нашла свое отражение в первых классификациях: экзо-

генная и эндогенная БА (Rackemann F.M., 1921); атопическая и инфекционно-аллергическая БА (Адо А.Д. и Булатов П.К., 1969). Более современная классификация, которая учитывала фенотипические характеристики БА, была предложена Федосеевым Г.Б. в 1972 г. Важно, что уже тогда Федосеев и другие исследователи отмечали, что различные типы БА требуют разных подходов к терапии.

Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений. Несмотря на понимание гетерогенности БА, современная ступенчатая фармакотерапия астмы основывается на принципе «один размер подходит всем». Основу контролирующей фармако-терапии БА составляют ингаляционные глюкокортикосте-

роиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). И надо сказать, что большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и адекватной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако существует не очень большая (3–10%) часть больных, которые имеют тяжелую БА [1–3]. Для этих пациентов унифицированный принцип лечения не приносит должной пользы. Они, 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 [1–3]. Долгое время для этих пациентов единственной возможностью было применение оральных кортикостероидов (ОКС) для поддерживающей терапии и избегания обострений БА. Однако в настоящее время ситуация кардинальным образом изменилась, ибо появились генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой БА. В настоящее время в мире, в том числе в нашей стране, уже зарегистрированы 5 ГИБП для лечения тяжелой БА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. Однако применение этих таргетных препаратов требует строгого отбора пациентов, чтобы получить оптимальный ответ на лечение. Существующая биологическая терапия БА направлена против основных провоспалительных цитокинов или иммуноглобулина Е (IgE), участвующих в формировании и персистенции эозинофильного Т2-воспаления у пациентов с тяжелой БА. Однако тяжелая БА (ТБА) тоже гетерогенна, и не для всех фенотипов ТБА пока существует таргетная терапия, поэтому определить подходящего пациента и подобрать нужный ему ГИБП является довольно сложной задачей, требующей знания фенотипической гетерогенности ТБА, биомаркеров разных фенотипов ТБА, механизма действия различных молекул ГИБП, их клинической эффективности и профиля безопасности. В настоящей статье обсуждаются основные характеристики ТБА и ее гетерогенность, в частности охарактеризована Т2-астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих Т2-воспаление. Основной акцент сделан на роли ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА как ключевых цитокинов в запуске и поддержании Т2-воспаления, а также на новой биологической молекуле моноклонального антитела – дупилумабе, направленном на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующем тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб был недавно зарегистрирован в нашей стране для лечения среднетяжелой и ТБА, а также средне-тяжелого и тяжелого атопического дерматита.

ТЯЖЕЛАЯ БА

Прежде чем рассматривать биологическую терапию пациенту с ТБА, нужно подтвердить, что у пациента тяжелая астма и вообще имеется астма. Хотя это может показаться курьезом, но в действительности исследования

показывают, что довольно значительная часть пациентов, которые считались пациентами с тяжелой астмой, вообще не имеют диагноза БА. Так, в недавнем исследовании, выполненном в Канаде, среди 701 пациента, получавшего лечение по поводу астмы различной степени тяжести, у 31,1% пациентов этот диагноз не подтвердился при тщательном обследовании в специализированной клинике [4]. Поэтому необходимо убедиться, что симптомы и функциональные нарушения связаны именно с БА, а не с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или эмфиземой или не обусловлены низкой приверженностью лечению, неправильной техникой ингаляции. Сопутствующие заболевания также могут повлиять на течение БА и эффективность проводимой противоастматической терапии. Хронический риносинусит с полипами или без усугубляет течение БА, но может быть дополнительным критерием в пользу выбора биологической терапии, если пациент страдает полипозным риносинуситом. Дисфункцию голосовых связок часто трудно диагностировать и дифференцировать от БА, учитывая, что пациент может иметь оба заболевания. Рефлюкс-эзофагит часто сосуществует с астмой и также может ухудшать симптомы БА. Наконец, приблизительно 20% пациентов с астмой курят, что также может способствовать тяжести заболевания и снижению ответа на ИГКС у этих пациентов [3].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2019)¹, а также GINA-2019 и карманному руководству GINA по диагностике и лечению трудной для лечения и тяжелой БА, *трудная для лечения БА* – это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА или АЛТР); поддерживающая терапия ОКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений [1, 5]. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза; *тяжелая астма* является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает ту астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС или ОКС уменьшаются. Таким образом, в настоящее время тяжелая астма 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 заболевания [4].

Результаты отечественных исследований, проведенных ранее, показывают довольно высокую частоту ТБА среди пациентов в нашей стране: 5–20% случаев у взрос-

¹ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, РРО 2019. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.

лых²; до 30% у подростков и около 10% у детей [6–9]. Однако, скорее всего, существенная часть этих пациентов имели трудную для лечения БА, т. к., по данным международных исследований, 3–10% пациентов соответствуют критериям тяжелой БА [1–3, 5, 10]. В настоящее время в РФ по инициативе Российского респираторного общества проводится исследование по регистру пациентов с ТБА, которое позволит оценить распространенность ТБА, выявить основные фенотипы заболевания, а также особенности проводимого лечения и уровень контроля у пациентов, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения ТБА, в том числе с помощью ГИБП.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ БА И Т2-АСТМА

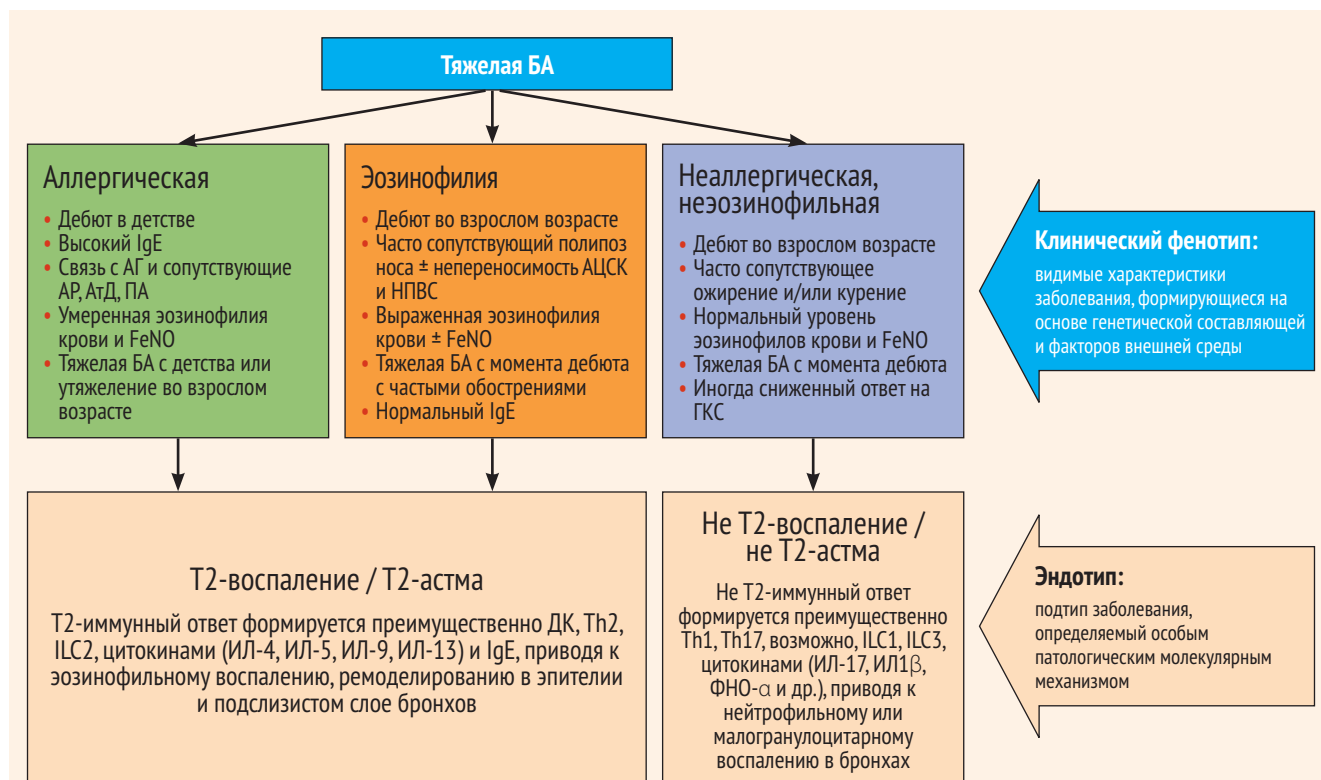
Тяжелая БА, так же как и вся астма, гетерогенна, что продемонстрировали недавно проведенные кластерные анализы, выполненные в когортах пациентов с ТБА [11, 12]. В исследовании Британского торакального общества кластерный анализ, проведенный среди пациентов, включенных в регистр тяжелой резистентной БА, выявил 5 кластеров. Кластер 1 (34%) представлял пациентов с ато-

пической БА с ранним началом, высокой частотой обострений, низкой функцией легких, но выраженной обратимостью бронхиальной обструкции; кластер 2 (21%) включал пациентов с ожирением и поздней БА, частыми обострениями и почти нормальной функцией легких; кластер 3 (15%) – пациенты с наименее тяжелой неатопической БА, редкими обострениями и нормальной функцией легких; кластер 4 (15%) включал пациентов с поздней БА, эозинофилией периферической крови и частыми обострениями; пациенты кластера 5 (15%) характеризовались низкой функцией легких и значительной фиксированной обструкцией дыхательных путей, но не частыми обострениями [12]. Однако эндотипы или молекулярная основа для каждого из этих фенотипических кластеров остаются не до конца выясненными. Учитывая, что пациенты с тяжелой астмой могут быть фенотипически похожими, но могут иметь разные ответы на таргетные биологические препараты или системные кортикостероиды, понимание лежащих в основе БА эндотипов может помочь врачам-специалистам идентифицировать больных, которые, скорее всего, получают максимальную пользу от того или иного биологического препарата и смогут избежать назначения оральных ГКС.

На рисунке 1 представлены основные фенотипы и эндотипы ТБА. Выявление патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так

² GfK. Изучение поведения врачей при лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 2018. Режим доступа: https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc [Accessed 6 March, 2019].

● **Рисунок 1.** Основные фенотипы и эндотипы тяжелой БА
● **Figure 1.** Main phenotypes and endotypes of severe AD



АГ – аллергия, АР – аллергический ринит, АтД – атопический дерматит, FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, АЦСК – ацетилсалициловая кислота, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ГКС – глюкокортикостероиды, ДК – дендритные клетки, Th2 – Т лимфоциты, хелперы 2-го типа, ILC – врожденные лимфоидные клетки, ФНОα – фактор некроза опухоли α.

называемых эндотипов БА – насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой БА. Согласно определению G.P. Anderson [13], эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным, или отличительным функциональным, или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов. Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных суррогатных маркеров ИЛ-13/ИЛ-4 цитокинов Th2-воспаления (CLCA1, периостин и серпин B2) эпителиальными клетками слизистой бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой бронхов «наивных», т.е. не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых людей (контрольная группа) [14, 15]. Как показало данное исследование, около половины больных БА имели высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как остальные – такой же, как у здоровых субъектов. Дальнейшее исследование генов интерлейкинов (ИЛ)-13 и ИЛ-5 с помощью количественной полимеразной цепной реакции подтвердило гипотезу, что популяция больных БА гетерогенна: часть имеет высокую степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как другие – низкую выраженность Th2-воспаления. Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета – ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе T2-астмы. Как видно из рисунка 1, в основе аллергической БА, поздней эозинофильной, в т. ч. аспириновой, БА лежит преимущественно T2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, астмы курильщиков и БА с очень поздним дебютом составляет не T2-воспаление.

Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Сергеевой Г.Р., Емельянова А.В. и соавт., полученным в 2015 г., у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [16]. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. По данным цитологического анализа образцов мокроты больных тяжелой неконтролируемой БА из Бельгийского регистра выявлено, что 55% пациентов характеризуются эозинофильным типом воспаления дыхательных путей (эозинофилы $\geq 3\%$), у 21% больных определяется нейтрофильный фенотип (нейтрофилы $\geq 76\%$), у 18% – малогранулоцитарный и у 6% – смешанный фенотип воспаления дыхательных путей (эозинофилы $\geq 3\%$ и нейтрофилы

$\geq 76\%$) [17]. В этом же исследовании были представлены критерии, определяющие фенотипы с высоким уровнем воспаления 2-го типа и с низким уровнем T2-воспаления, определяемые как число эозинофилов в мокроте 3% или наличие FeNO 27 ppb и количества эозинофилов в крови 188 клеток/мкл. Согласно этому критерию, 57% пациентов в Бельгийском регистре тяжелой астмы имели эозинофильную (2-го типа) астму и 43% имели неэозинофильную (не 2-й тип) астму [17].

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 дыхательных путей склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми и тяжелыми обострениями. Развитие обострения является самым плохим исходом БА. Частота обострений является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких у больных БА. Даже одно тяжелое обострение БА в год было связано с более выраженным ежегодным снижением ОФВ₁ на 30,2 мл по сравнению с ОФВ₁ пациентов, не отмечавших обострения [18].

Биомаркерами T2-астмы являются IgE, эозинофилы крови и/или мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и периостин. Определение содержания эозинофилов в крови не имеет диагностического значения при БА, но может служить суррогатным прогностическим биомаркером для выбора терапии у пациентов с БА, в основе которой лежит воспаление 2-го типа, то есть у пациентов с аллергической и эозинофильной БА. Недавнее исследование, проведенное на большой когорте в Великобритании, показало, что у пациентов с количеством эозинофилов в крови, превышающим 400 клеток/мкл, наблюдались значительно более часто серьезные обострения БА (скорректированное соотношение шансов ОШ 1,42), острые респираторные симптомы (ОШ 1,28) и более низкие шансы на достижение общего контроля над БА (ОШ 0,74), чем у тех, которые имели количество эозинофилов 400 клеток/мкл или менее [19]. Другое исследование показало, что эозинофилия в крови (>400 клеток/мкл) является фактором риска обструкции дыхательных путей у пациентов с астмой (даже у тех, у кого нет симптомов) и предсказывает прогрессивное снижение функции легких независимо от статуса курения [20]. Учитывая сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты, для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. При этом пороговым значением содержания эозинофилов считают персистирующую эозинофилию крови ≥ 300 клеток/мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА. В недавнем исследовании показано, что у курящих и некурящих пациентов с астмой зрелого возраста диагностическая точность определения эозинофилов в крови и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов [21]. Пороговое значение эозинофилов

в крови $<0,09 \times 10^9$ /л было ассоциировано с отсутствием эозинофилии дыхательных путей у 92% пациентов, в то время как значение $\geq 0,41 \times 10^9$ /л связано с содержанием эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ от общего количества лейкоцитов у 95% пациентов [21]. Поэтому в обычной практике эозинофилия крови может рассматриваться как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с астмой.

Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-астмы: моноклональных антител против ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), против рецептора ИЛ-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб) [22–27]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток/мкл для большинства биологических препаратов, за исключением реслизумаба – 400 клеток/мкл и дупилумаба (> 150 клеток/мкл, а для стероидозависимой БА – независимо от уровня эозинофилов в крови). Во многих исследованиях отмечалась следующая тенденция: чем больший уровень эозинофилов крови регистрировался у пациентов, тем лучший ответ на биологические препараты они имели по сравнению с пациентами без эозинофилии крови.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ИЛ-4 И ИЛ-13 В ПАТОГЕНЕЗЕ БА

Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа (Т2-иммунного ответа) являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 2) [31, 32]. В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой – факторы внешней среды. Собственно, взаимо-

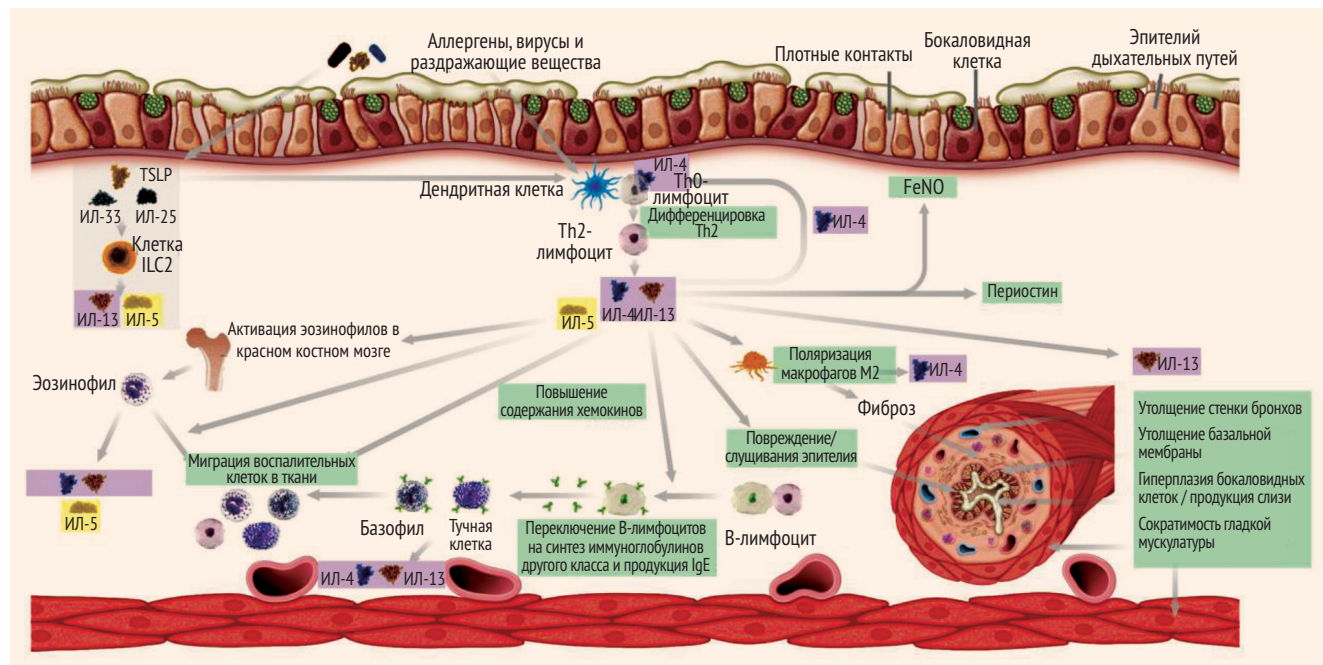
действие этих факторов приводит к формированию БА. Доминирование Т2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Как видно из рисунка 2, ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами Т2-иммунного ответа и последующего эозинофильного воспаления.

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 высокоомологичны друг другу, экспрессируются многими одинаковыми типами иммунных и эффекторных клеток и делят одни и те же сигнальные пути. Существует два известных рецептора для ИЛ-4, которые являются гетеродимерами (рис. 3) [31, 32]. Рецептор ИЛ-4 типа 1 состоит из общей гамма-цепи (γ C) и цепи ИЛ4R α (альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4) и опосредует передачу сигнала в ответ только на ИЛ-4. Рецептор ИЛ-4 типа 2 состоит из цепи ИЛ4R α и цепи ИЛ13R α 1 (альфа-1-субъединицы рецептора ИЛ-13) и опосредует передачу сигналов в ответ как на ИЛ-4, так и на ИЛ-13 (рис. 3) [31, 32]. Существует также второй рецептор ИЛ-13, представленный только 1 субъединицей ИЛ13R α 2 (альфа-2-субъединицей рецептора ИЛ-13, который связывает ИЛ-13 (но не ИЛ-4) и может действовать как ингибиторный рецептор) [31]. Такая широкая представленность указанных рецепторов как на клетках иммунной системы, так и на других типах клеток (эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах) позволяет объяснить многообразие эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 (рис. 4) [32].

ИЛ-4 был одновременно открыт в 1982 году двумя группами исследователей во главе с Ellen Vitetta и William Paul. Он был описан как растворимый фактор, способный вызывать как пролиферацию В-клеток, так и переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgE [33]. Позже, когда была разработана парадигма Th1 против Th2, ИЛ-4

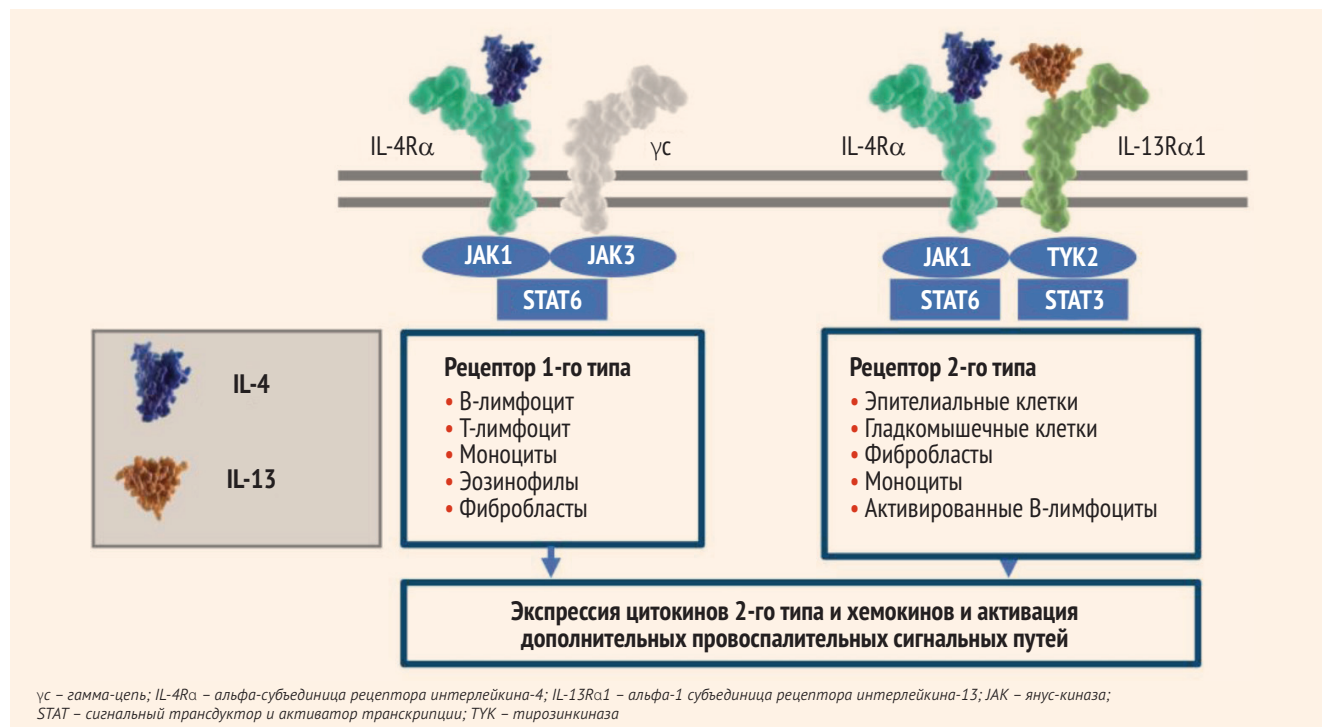
● **Рисунок 2.** Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (адаптировано из [28–30])

● **Figure 2.** Cells and inflammatory immune response type 2 mediators (adapted from [28–30])



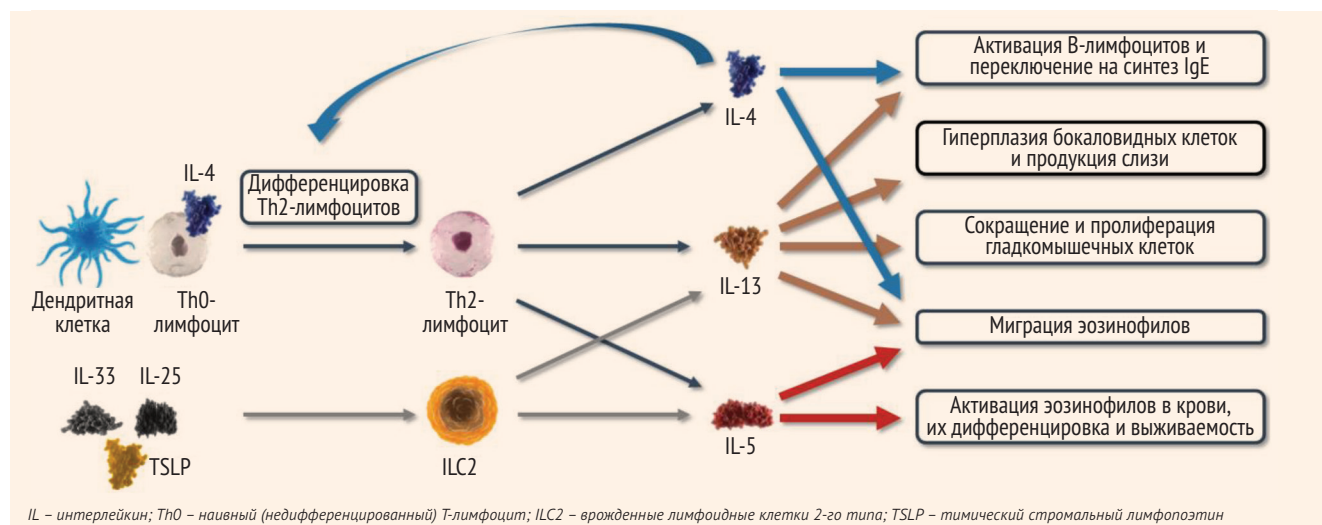
● **Рисунок 3.** Механизм передачи сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевых и центральных цитокинов, инициирующих воспаление 2-го типа (адаптировано из [31, 32])

● **Figure 3.** Mechanism of IL-4 and IL-13 signal transmission - key and central cytokines initiating type 2 inflammation (adapted from [31, 32])



● **Рисунок 4.** Многообразие эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевых и центральных цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление 2-го типа (адаптировано из [32])

● **Figure 4.** Variety of the effects of the IL-4 and IL-13 - key and central cytokines that initiate and support type 2 inflammation (adapted from [32])



был признан ключевым цитокином, необходимым для индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из «наивных» Т-клеток и поддержания устойчивой аллергической реакции с течением времени. **ИЛ-13** является плейотропным цитокином T2-воспаления, который, как было показано, наряду с ИЛ-4 играет центральную роль в патогенезе астмы. Некоторые из наиболее заметных эффектов ИЛ-13 включают увеличение дифференцировки и гиперплазию

бокаловидных клеток, активацию фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и переключение продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE.

Поскольку ИЛ-4 и ИЛ-13 кодируются соседними генами, расположенными на хромосоме 5q у человека, которые делят ряд регуляторных элементов (GATA-3) и передают сигналы через общий функциональный рецепторный комплекс (IL-4Rα / IL-13Rα1), первоначально предполагалось,

что они будут выполнять резервные функции в патогенезе аллергической астмы. Однако, несмотря на их большое сходство, серия функциональных экспериментов *in vivo* с использованием мышей с дефицитом цитокинов, цитокин-продуцирующих клеток или с отсутствием специфических субъединиц рецептора показала, что ИЛ-4 и ИЛ-13 играют разные, но частично пересекающиеся роли в аллергической астме *in vivo*. В частности, было показано, что ИЛ-4, благодаря его роли в регуляции пролиферации и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, но он не регулирует бронхиальную гиперреактивность (БГР), продукцию слизи или субэпителиальный фиброз *in vivo* в контексте аллергического воспаления [34–39]. Напротив, ИЛ-13 играет более важную роль в эффекторной фазе T2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз [40–44]. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 совместно играют очень важную роль в миграции эозинофилов за счет увеличения продукции мощного хемоаттрактанта эотаксина-3 и стимуляции экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии (ICAM), обязательных для миграции эозинофилов в ткани [33]. Хотя точный механизм, с помощью которого эти два цитокина регулируют различные признаки аллергического ответа, до сих пор остается загадкой, равно как и то, каким образом эти действия, индивидуально или совместно, вызывают патофизио-

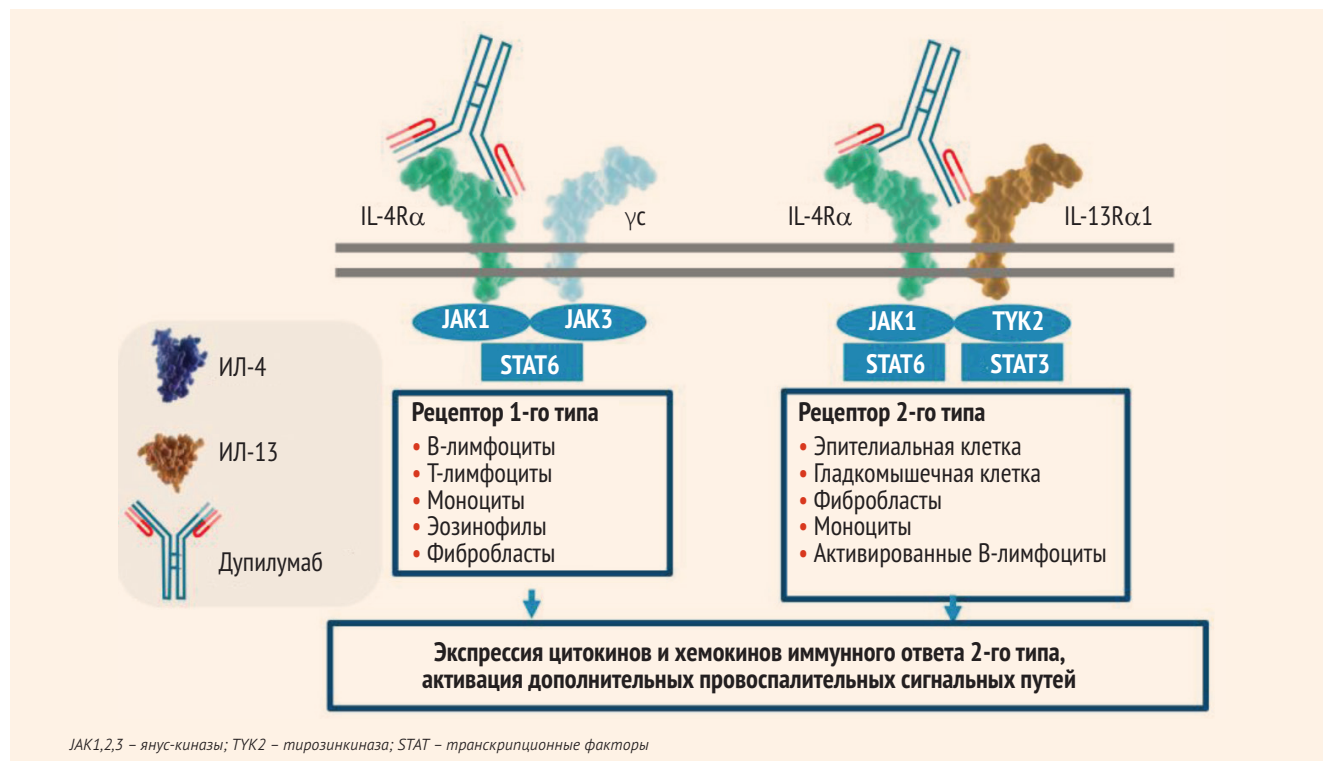
логические проявления заболевания [45]. Однако совершенно понятно, что тандем ИЛ-4 и ИЛ-13 играет важную, если не ключевую роль в патогенезе T2-астмы и, соответственно, является привлекательной терапевтической мишенью.

ДУПИЛУМАБ

Препарат дупилумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов T2-воспаления. В настоящее время дупилумаб (Дупиксент®) одобрен в нашей стране, странах Евросоюза и США для дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды, а также для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, при этом дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

На рисунке 5 представлен основной механизм действия дупилумаба. Связываясь с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к

- **Рисунок 5.** Основной механизм действия дупилумаба (адаптировано из [32])
- **Figure 5.** Main mechanism of action of dupilumab (adapted from [32])



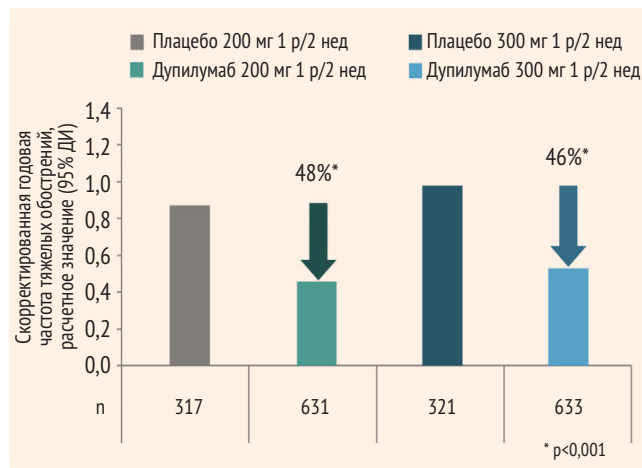
уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов Т2-воспаления, включая иммуноглобулин Е, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC)), а также уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер эозинофильного воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови.

Было проведено три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 недель с участием 2 888 пациентов (в возрасте 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера Т2-воспаления (например, уровня FeNO или иммуноглобулина Е).

Базовое исследование эффективности дупилумаба 3-й фазы QUEST [27, 46] было 52-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, включало пациентов в возрасте ≥ 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА, неконтролируемой ИГКС в средней или высокой дозе (флутиказона пропионат ≥ 500 мкг/сут или его эквивалент) в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии (ДДБА или антагонистом рецепторов лейкотриена). Кроме того, все пациенты имели одно или больше обострений БА, потребовавших применения системных ГКС или госпитализации/вызова скорой помощи в предыдущем году. Дупилумаб назначался в качестве дополнительной терапии в дозе 200 или 300 мг п/к 1 раз в две недели. Комбинированными первичными конечными точками исследования QUEST были годовая частота тяжелых обострений и абсолютное изменение ОФВ₁ через 12 недель по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками исследования были эти же параметры у пациентов с числом эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл. В результате терапии дупилумабом было достигнуто выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг, и на 46% у получавших 300 мг (рис. 6). Анализ в зависимости от выраженности эозинофилии крови пациентов показал, что наибольшее снижение годовой частоты тяжелых обострений наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (66–67%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо), а у пациентов с

● **Рисунок 6.** Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (адаптировано из [27])

● **Figure 6.** Dupilumab significantly reduced the incidence of severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent bronchial asthma (adapted from [27])



исходным числом эозинофилов >150 и <300 кл/мкл снижение годовой частоты тяжелых обострений также было статистически значимо выше в группах активной терапии (36–44%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо) [27]. Дупилумаб вызывал быстрое улучшение функции легких, оцениваемой по предбронходилатационному ОФВ₁, различие между дупилумабом и соответствующим плацебо при первой оценке уже на 2-й неделе было статистически значимым ($p<0,001$) для обеих доз препарата. Улучшение функции легких было стойким, статистически значимые различия между дупилумабом и плацебо определялись при всех оценках эффективности на протяжении 52-недельного периода лечения. Наиболее выраженное улучшение ОФВ₁ наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (изменение по сравнению с плацебо составило 0,21 и 0,24 л для дупилумаба 200 мг 1 p/2 нед и 300 мг 1 p/2 нед соответственно; изменение по сравнению с исходным уровнем составило 0,43 и 0,47 л соответственно), а у пациентов с исходным числом эозинофилов >150 и <300 кл/мкл изменение составило 0,28 и 0,25 л для доз 200 и 300 мг соответственно по сравнению с исходным значением [27]. У пациентов, получавших дупилумаб, отмечено улучшение контроля БА по ACQ-5.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и дупилумаба. Реакции в месте инъекции (преимущественно гиперемия, иногда с зудом) возникали чаще в группах дупилумаба, чем в группах плацебо (15 и 5% [200 мг 1 p/2 нед]; 18 и 10% [300 мг 1 p/2 нед]), что согласовывалось с данными клинических исследований 2-й фазы дупилумаба при БА. Исходя из собственного опыта, эти реакции возникают у пациентов чаще в начале терапии, являются умеренно выраженными и, как правило, проходят самостоятельно через короткий интервал времени. С продолжением терапии частота этих реакций снижается.

В исследовании VENTURE [47] оценивалось влияние препарата дупилумаб на снижение применения поддерживающих пероральных глюкокортикостероидов. Так же как и в исследовании QUEST, пациенты включались независимо от уровня эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления (например, FeNO или IgE). Исходная средняя доза пероральных кортикостероидов составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе, получавшей дупилумаб. По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% в группе плацебо. Полной отмены удалось достичь у 48% больных, снижение дозы на 50% – у 80% больных, а снижение дозы до <5 мг/сут – у 69%. Несмотря на снижение или полную отмену пероральных глюкокортикостероидов, частота тяжелых обострений в группе дупилумаба снизилась на 59%, а прирост ОФВ₁ составил 0,22 л по сравнению с группой плацебо [47].

Таким образом, в исследованиях 3-й фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE дупилумаб значимо снижал годовую частоту тяжелых обострений БА, значимо улучшал функцию легких, приводил к улучшению качества жизни и контролю над астмой, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносился у взрослых пациентов с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой бронхиальной астмой.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба.

Способ применения и дозы дупилумаба при БА. Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Рекомендуемая доза препарата дупилумаб у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная (нагрузочная) доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели; начальная (нагрузочная) доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с гормонозависимой БА или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата дупилумаб. Препарат может вводиться самим пациентом (предварительно обученным медицинским персоналом) подкожно с помощью заранее заполненного одноразового шприца в область бедра или живота. Если инъекцию

проводит другой человек, препарат также можно вводить в верхнюю часть плеча.

В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Дупилумаб, как и другие биологические препараты для терапии БА, применяется длительно, постоянно. Оптимальная длительность применения неизвестна и требует наблюдения за пациентами в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины или IgE, участвующие в формировании Т2-воспаления при БА, открыло новые возможности достижения контроля у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Более половины пациентов с ТБА имеют эозинофильное Т2-воспаление в основе их заболевания, именно для этих пациентов в настоящее время появилась альтернатива системным ГКС. Правильный выбор пациентов для биологических препаратов основывается не только на анамнестических, клинических и функциональных критериях, но и на обязательном определении биомаркеров: эозинофилии крови, FeNO, IgE. В настоящее время для пациентов с ТБА, которые соответствуют критериям Т2-астмы и не достигают контроля с помощью традиционной фармакотерапии, прежде всего высоких доз ИГКС, ДДБА и длительно действующего антихолинергического препарата, следует рассмотреть назначение биологического препарата как следующий этап лечения, до назначения оральных ГКС.

Одним из одобренных к применению биологических препаратов у пациентов с астмой является дупилумаб, представляющий рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, и блокирующий, таким образом, сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 – ключевых цитокинов данного типа воспаления. Приводя к уменьшению каскада воспаления в нижних дыхательных путях пациентов с ТБА, дупилумаб приводит к значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных ГКС у гормонозависимых пациентов. При этом дупилумаб хорошо переносится взрослыми пациентами с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА.

Таким образом, для пациента с аллергической или эозинофильной ТБА, не контролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА, с анамнезом тяжелых обострений в предшествующий год, с эозинофилией крови > 150 кл/мкл или FeNO > 25 ppb или получающего оральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) следует рассмотреть назначение терапии дупилумабом. Дополнительным критерием в пользу назначения дупилумаба является наличие атопического дерматита, так как препарат проявил высокую эффективность и одобрен при этом заболевании. 

Поступила / Received 15.08.2019
Отрецензирована / Review 03.09.2019
Принята в печать / Accepted 23.09.2019

- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. Available at: www.ginasthma.org.
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R., Brightling C.E., Burney P., Bush A., Busse W.W., Casale T.B., Chan-Yeung M., Chen R., Chowdhury B., Chung K.F., Dahl R., Drazen J.M., Fabbri L.M., Holgate S.T., Kauffmann F., Haah-tela T., Khaltaev N., Kiley J.P., Masjedi M.R., Mohammad Y., O'Byrne P., Partridge M.R., Rabe K.F., Togias A., van Weel C., Wenzel S., Zhong N., Zuberbier T. 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.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chanez P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373. doi: 10.1183/09031936.002013.
- Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M., Aanstie M., Gupta S., Lemiere C., Field S.K., McIvor R.A., Hernandez P., Mayers I., Mulpuru S., Alvarez G.G., Pakhale S., Mallick R., Boulet L.P. 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.
- GINA. *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management*. V2.0 April 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
- 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. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова*. 2001;(1). Режим доступа: <https://medi.ru/info/6513>.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э., Наумова О.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач*. 2015;(4):20. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436197>.
- Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология*. 2007;(4):51-55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11530603>.
- Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwinderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe difficult-to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1549-1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
- Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall C., Chaudhuri R., Thompson J., Burton P., Brightling C. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
- Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
- Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
- Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220-232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):22-27. doi: 10.17116/terarkh2015871226-31.
- Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., Peche R., Manise M., Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- 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.
- Hancox R.J., Pavord I.D., Sears M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(4). pii: 1702536. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
- Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
- Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M., de Nijs S.B., de Groot J.C., Wang J., Weersink E.J., ten Brinke A., Bossuyt P.M., Bel E.H. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015;46(3):688-696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
- Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
- Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
- Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
- Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R., Pizzichini E., Kuna P., Busse W.W., Gossage D.L., Ward C.K., Wu Y., Wang B., Khatri D.B., van der Merwe R., Kolbeck R., Molino N.A., Raible D.G. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
- Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martinova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
- Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
- Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):3-14. doi: 10.4168/aair.2017.9.1.3.
- Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
- Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-Interleukin 4 and 13 for Asthma Treatment in the Era of Endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(6):570-575. doi: 10.1097/ACI.0000000000000108.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624.
- Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *Journal of immunology*. 2013;190(3):847-848. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/190/3/847>.
- Brusselle G., Kips J., Joos G., Bluthmann H., Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12(3):254-259. doi: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
- Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L., Patel E.A., Schofield B.H., Finkelman F.D., Wills-Karp M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 1):L253-L261. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
- Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L., Erle D.J., Matthay M.A., Wiener-Kronish J.P., Locksley R.M. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med*.

- 1996;183(1):109–117. doi: 10.1084/jem.183.1.109.
37. Henderson W.R. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 2000;164(2):1086–1095. doi: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
 38. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M., Ueki I.F., Lausier J.A., Nadel J.A. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;162(10):6233–6237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229869>.
 39. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z., Campos-Torres J., Abbas A.K., Leder P. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990;62(3):457–467. doi: 10.1016/0092-8674(90)90011-3.
 40. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998;282(5397):2258–2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258.
 41. Grünig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science.* 1998;282(5397):2261–2263. doi: 10.1126/science.282.5397.2261.
 42. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest.* 1999;103(6):779–788. doi: 10.1172/JCI15909.
 43. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M., Yang M., Mattes J., Foster P.S. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol.* 2000;165(1):108–113. doi: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
 44. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med.* 2002;8(8):885–889. doi: 10.1038/nm734.
 45. 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.cyt.2015.05.014.
 46. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B., Pavord I.D., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Akinlade B., Eckert L., Chao J., Graham N.M.H., Teper A. 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.
 47. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

References

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. Available at: www.ginasthma.org.
2. Bousquet J., Mouton-Rouan E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R., Brightling C.E., Burney P., Bush A., Busse W.W., Casale T.B., Chan-Yeung M., Chen R., Chowdhury B., Chung K.F., Dahl R., Drazen J.M., Fabbri L.M., Holgate S.T., Kauffmann F., Haahela T., Khaltaev N., Kiley J.P., Masjedi M.R., Mohammad Y., O'Byrne P., Partridge M.R., Rabe K.F., Togias A., van Weel C., Wenzel S., Zhong N., Zuberbier T. 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.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chaney P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.J. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
4. Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M., Ainslie M., Gupta S., Lemière C., Field S.K., McIvor R.A., Hernandez P., Mayers I., Mulpuru S., Alvarez G.G., Pakhale S., Mallick R., Boulet L.P. 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.
5. GINA. *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management.* V2.0 April 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
6. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2011;6(8):87–93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
7. Kharitons M.A., Ramazanov K.A. Modern ideas about bronchial asthma treatment. *Terra Medika Nova = Terra Medika Nova.* 2001;(1). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6513>.
8. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A., Mikhaylova I.E., Naumova O.S. Clinical phenotypes of bronchial asthma in adolescents: difficulties in diagnosis and therapy. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2015;(4):20. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436197>.
9. Kulichenko T.V. Omalizumab for children with bronchial asthma: indications to application. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2007;4(6):51–55. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11530603>.
10. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwiderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
11. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipp B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1549–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
12. Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall C., Chaudhuri R., Thompson J., Burton P., Brightling C. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One.* 2014;9(7):e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
13. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008;372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
14. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
15. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
16. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V., Znakhurenko A.A., Leshenkova E.V., Kozyreva L.V., Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2015;87(12):22–27. doi: 10.17116/ter-arkh2015871226-31.
17. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., Peche R., Manise M., Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
18. 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.
19. Hancox R.J., Pavord I.D., Sears M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(4). pii: 1702536. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
20. Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11–9; quiz 20–1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
21. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M., de Nijs S.B., de Groot J.C., Wang J., Weersink E.J., ten Brinke A., Bossuyt P.M., Bel E.H. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J.* 2015;46(3):688–696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
22. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
23. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chaney P.

- Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
24. Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
 25. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
 26. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R., Pizzichini E., Kuna P., Busse W.W., Gossage D.L., Ward C.K., Wu Y., Wang B., Khatri D.B., van der Merwe R., Kolbeck R., Molino N.A., Raible D.G. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
 27. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martincova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
 28. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
 29. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):3-14. doi: 10.4168/aair.2017.9.1.3.
 30. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
 31. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-Interleukin 4 and 13 for Asthma Treatment in the Era of Endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(6):570-575. doi: 10.1097/ACI.0000000000000108.
 32. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624.
 33. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *Journal of Immunology*. 2013;190(3):847-848. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/190/3/847>.
 34. Brusselle G., Kips J., Joos G., Bluethmann H., Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12(3):254-259. doi: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
 35. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L., Patel E.A., Schofield B.H., Finkelman F.D., Wills-Karp M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 1):L253-L261. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
 36. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L., Erle D.J., Matthay M.A., Wiener-Kronish J.P., Locksley R.M. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med*. 1996;183(1):109-117. doi: 10.1084/jem.183.1.109.
 37. Henderson W.R. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol*. 2000;164(2):1086-1095. doi: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
 38. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M., Ueki I.F., Lausier J.A., Nadel J.A. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol*. 1999;162(10):6233-6237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229869>.
 39. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z., Campos-Torres J., Abbas A.K., Leder P. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell*. 1990;62(3):457-467. doi: 10.1016/0092-8674(90)90011-3.
 40. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258-2261. doi: 10.1126/science.282.5397.2258.
 41. Grünig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B. Requirement for IL-13 independent of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998;282(5397):2261-2263. doi: 10.1126/science.282.5397.2261.
 42. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779-788. doi: 10.1172/JCI5909.
 43. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M., Yang M., Mattes J., Foster P.S. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol*. 2000;165(1):108-113. doi: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
 44. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med*. 2002;8(8):885-889. doi: 10.1038/nm734.
 45. 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.cyt.2015.05.014.
 46. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B., Pavord I.D., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Akinlade B., Eckert L., Chao J., Graham N.M.H., Teper A. 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.
 47. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

Информация об авторе:

Ненасева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: 1444031@gmail.com

Information about the author:

Natal'ya M. Nenasheva, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: 1444031@gmail.com