

Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее

Н.М.Ненашева✉

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Данная обзорная статья посвящена настоящим и будущим возможностям применения биологических молекул в лечении бронхиальной астмы. За последние 20 лет произошел прорыв в области биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы с помощью молекул моноклональных антител. Три биологических препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, а омализумаб уже давно и успешно применяется повсеместно, в том числе в нашей стране.

Ключевые слова: тяжелая астма, биологическая терапия астмы, интерлейкины 5, 4, 13, 17, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, лебрикизумаб, трамокинумаб, дупилумаб.

✉ 1444031@gmail.com

Для цитирования: Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 30–38.

Biological therapy of asthma: present and future

Н.М.Ненашева✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

This review article focuses on the present and future possibilities of biological molecules use in the treatment of bronchial asthma. Over the past 20 years there has been a breakthrough in the field of biological treatment of severe asthma with monoclonal antibody molecules. Three biological treatment (omalizumab, mepolizumab and reslizumab) is already approved for use in routine clinical practice in a number of countries, as omalizumab has long and successfully applied everywhere, including in our country.

Key words: severe asthma, asthma biological therapy, interleukin 5, 4, 13, 17, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab.

✉ 1444031@gmail.com

For citation: Nenasheva N.M. Biological therapy of asthma: present and future. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 30–38.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к одному из давно известных (более 3 тыс. лет) и наиболее распространенных хронических заболеваний человека. По крайней мере 300 млн пациентов всех возрастных групп во всем мире страдают БА [1]. В нашей стране распространенность симптомов БА среди взрослого населения составляет 6,9%, по данным недавнего эпидемиологического исследования [2], а среди детей и подростков – около 10% [3]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в виде монопрепаратов или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако существует не очень большая (5–10%) часть больных [4], которые имеют тяжелую БА. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [4].

За последние 20 лет произошел прорыв в области биологической терапии тяжелой БА с помощью молекул моноклональных антител. Три биологических препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, а омализумаб уже давно и успешно применяется повсеместно, в том числе в нашей стране. Данная статья посвящена настоящим и будущим возможностям применения биологических молекул в лечении БА.

Тяжелая БА: патогенез и фенотипы

Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме); рис. 1 [1] – высокие дозы

ИГКС совместно с ДДБА или АЛР/теофиллином в предыдущий год или применение системных ГКС 50% и более предыдущего года для достижения и сохранения контроля, – или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [6]. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5; Asthma Control Test (ACT) < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: 2 курса системных ГКС и более (продолжительностью более 3 дней каждый) в предыдущий год;
- серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 80% должно-го (в условиях редуцированного ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататоров.

Важным условием верификации тяжелой БА являются исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

Помимо высоких доз комбинированной терапии ИГКС/ДДБА для пациентов с тяжелой БА существует дополнительная терапия, к которой относятся тиотропий и биологические препараты: гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E (омализумаб) и гуманизированные моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ)-5 меполизумаб и реслизумаб (последний одобрен к клиническому применению в США позже и не был внесен в ступенчатую терапию GINA 2016).

Доминирование Th2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях в ответ на аллергенный

Рис. 1. Ступенчатая терапия по GINA 2016 [1].

Предпочтительная базисная терапия	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Другие варианты	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Средние/высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС+АЛР (теофиллины)	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА
Скоромощные препараты	По потребности КДБА		По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол**		
		АЛР Низкие дозы теофиллинов		Добавить тиотропий* Высокие дозы ИГКС+АЛР (или + теофиллин)	Рассмотрите дополнительную терапию: тиотропий; омализумаб; меполизумаб Добавить низкие дозы оральных ГКС

*Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, может быть добавлен к терапии у пациентов 18 лет и старше с историей обострений БА;
**низкие дозы будесонида или беклометазона + формотерол.

стимул, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. Th2 CD4+ клетки характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов Th2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). Эти цитокины участвуют в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки (рис. 2) [6]. Хотя CD4+ Т-клетки являются основным источником Th2-цитокинов в дыхательных путях, но в последнее время врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки) получают все большее признание в качестве потенциально важного источника таких цитокинов, как ИЛ-5 и ИЛ-13, обуславливающих формирование эозинофильного воспаления в ответ на неспецифические триггеры (поллютанты, вирусы и др.) [7]. Каскад воспалительных событий, вызванный Th2-цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), приводит в конечном итоге к ключевым клиническим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности (БГР), обструкции бронхов и гиперсекреции слизи.

Тяжелая БА, как, впрочем, и БА в целом, неоднородна. Анализ неинвазивных маркеров воспаления (клеточный состав индуцированной мокроты, эозинофилия крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе – NO_{ex}) у этой категории больных позволяет говорить о разных биологических фенотипах тяжелой БА: эозинофильном, нейтрофильном и малогранулоцитарном. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях является отличительным признаком БА [8]. Еще в 1992 г. J.Vousquet и соавт. показали, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА [9]. Эозинофилы – основные эффекторские клетки, ответственные за воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхов, которые они реализуют с помощью мощных цитоплазматических белков, содержащихся в их гранулах, и благодаря способности вырабатывать цитокины. Эозинофилы могут влиять на развитие тканей, гомеостаз и процессы репарации, регулируют иммунный ответ и проявляют провоспалительные эффекторские функции [10]. Цитокины эозинофилов, такие как трансформирующий фактор роста α и β , участвуют в механизме секреции муцина и формировании фиброза бронхиальной стенки [11].

Эозинофилия мокроты коррелирует с выраженностью симптомов, тяжестью БА и снижением функции легких [12]. В исследовании, включившем 41 взрослого пациента со стабильной БА разной степени тяжести, выявлена связь между выраженностью эозинофилии мокроты, редуцированным апоптозом эозинофилов и клинической тяжестью

Рис. 2. Развитие Th2-иммунного ответа в нижних дыхательных путях (адаптировано из [6]).

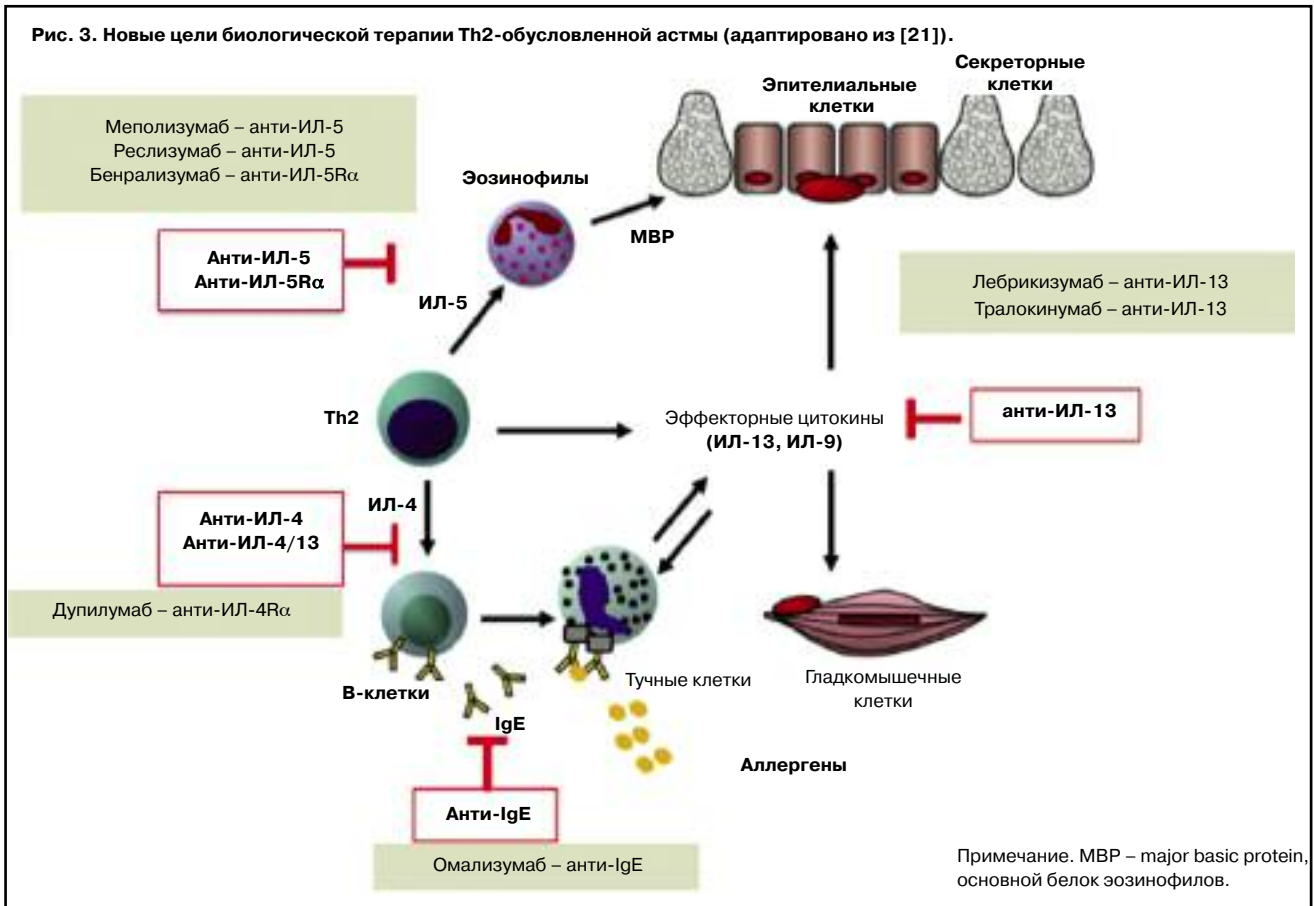


БА [13]. В другом исследовании показана связь эозинофилии дыхательных путей с обострениями БА. Пациенты с частыми обострениями БА имели высокий уровень эозинофилов в мокроте (более 25%), несмотря на высокие дозы получаемых ИГКС (более 2000 мкг беклометазона дипропионата) [14]. Показана высокая корреляция между эозинофилией дыхательных путей и периферической крови при БА, что говорит в пользу того, что эозинофилы крови могут быть маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях у больных БА [15].

В ряде исследований, посвященных определению клинических фенотипов тяжелой БА, были выявлены следующие фенотипы: аллергическая БА с ранним дебютом; поздняя БА, связанная с ожирением (преимущественно у женщин), и БА с выраженным персистирующим эозинофильным воспалением, характеризующаяся преимущественно поздним дебютом [16–19].

В европейском проекте U-BIOPRED, цель которого – идентифицировать и охарактеризовать фенотипы тяжелой БА у детей и взрослых, было отмечено доминирование эозинофильного воспаления у взрослых пациентов с тяжелой БА, как некурящих, так и бывших или активных курильщиков [20]. Пациенты с тяжелой БА (311 – некурящие;

Рис. 3. Новые цели биологической терапии Th2-обусловленной астмы (адаптировано из [21]).



110 – курильщики/бывшие курильщики) по сравнению с больными легкой/средней БА (n=88) характеризовались более выраженными симптомами и обострениями БА (2,5 обострения по сравнению с 0,4 в предшествующие 12 мес; $p < 0,001$), более низким качеством жизни и более высоким уровнем тревоги и депрессии, более высокой частотой назальных полипов и гастроэзофагеально-рефлюксной болезни, более низкой функцией легких. Эозинофилия мокроты была выше у больных тяжелой БА по сравнению с легкой/средней (2,99% по сравнению с 1,05%; $p = 0,004$), несмотря на высокие дозы ИГКС и/или оральных ГКС [20]. Вместе с тем нельзя сказать, что абсолютно все пациенты с тяжелой БА имеют эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Некоторые пациенты могут иметь нейтрофильное воспаление, обусловленное Th-17 и высоким уровнем ИЛ-17, которое клинически может проявляться менее обратимой обструкцией бронхов, менее выраженной БГР и сниженным ответом на ИГКС [21].

Большая часть биологических молекул, уже одобренных для клинического применения или находящихся на разных фазах клинических исследований, направлены на контроль эозинофильного воспаления: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб, дупилумаб (рис. 3). Значительно скромнее перечень молекул, изучаемых при тяжелой нейтрофильной БА: секукинумаб и бродалумаб.

ИгЕ и омализумаб

Как хорошо известно, ИгЕ является одним из ключевых участников провоспалительного каскада при аллергической БА. Аллергены, внедряясь в дыхательные пути, захватываются антигенпрезентирующими клетками, представляющими их Т-лимфоцитам, которые в последующем дифференцируются в Th2-клетки и стимулируют В-лимфоциты к продукции специфических ИгЕ, при этом одновременно синтезируется целый ряд Th2-цитокинов (ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13). Аллерген-специфические ИгЕ-антитела фиксируются на высокоаффинных (FcεRI) рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, приводя к сенсibilизации. Последующий контакт и перекрестное связывание двух фиксированных на клетке молекул ИгЕ с аллергеном запускают аллергическую реакцию, характеризующуюся ранней (секреция гистамина, триптазы, кининов, образование и высвобождение простагландинов и лейкотриенов) и поздней (привлечение в зону воспаления эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов) фазой ответа, обуславливающей в конечном итоге всю гамму воспалительных изменений в нижних дыхательных путях и приводящей к формированию БГР. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли ИгЕ в формировании и персистенции астматических симптомов в ответ на воздействие аллергенов, что обуславливает целесообразность и эффективность стратегий терапии астмы, направленных на модуляцию ИгЕ-ответа: элиминация аллергена; иммунотерапия аллергенами и анти-ИгЕ-терапия с помощью моноклональных антител (омализумаб).

Омализумаб является первым одобренным биологическим препаратом для лечения тяжелой аллергической ИгЕ-обусловленной БА. Омализумаб (Ксолар) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к FcεRI (Cε3)-связывающему домену человеческих ИгЕ. Селективно связываясь со свободными молекулами ИгЕ, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами и прежде всего высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах, что приводит к снижению экспрессии этих рецепторов на клетках и в конечном итоге снижению секреции медиаторов аллергического воспаления и редукции самого воспаления [22]. Убедительные свидетельства клинической эффективности омализумаба в лечении пациентов с аллергической БА

суммированы в трех систематических обзорах [23–25]. Кохрановский обзор, опубликованный в 2006 г., включал 14 рандомизированных клинических исследований, проведенных у 3143 детей и взрослых с разной степенью тяжести аллергической БА (легкой, средней и тяжелой). В этом обзоре было показано, что терапия омализумабом снижает частоту обострений БА и увеличивает пропорцию больных, которые смогли снизить дозу ИГКС или даже отменить их [23]. Систематический обзор, опубликованный в 2011 г., включал 8 клинических исследований, в которых участвовали 3429 пациентов (детей и взрослых) со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, принимавших ИГКС [24]. В подавляющем числе исследований продемонстрировано значимое снижение частоты обострений БА у больных, получавших омализумаб, по сравнению с плацебо. Кроме того, терапия омализумабом приводила к увеличению числа больных, которым было возможно снизить или отменить ИГКС. Аналогичные результаты были получены в недавнем Кохрановском обзоре, включившем 25 рандомизированных клинических исследований эффективности омализумаба у детей и взрослых со среднетяжелой и тяжелой БА [25].

В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики (PERSIST и eXperience), было показано улучшение качества жизни больных на 84% через год лечения и снижение частоты обострений на 54% за 12 мес и на 67% за 24 мес [26, 27]. Эти исследования показали, что пациенты, получающие омализумаб, меньше страдают от симптомов БА, реже обращаются к врачу и госпитализируются. В исследовании eXperience пропорция больных, которым требовалась поддерживающая терапия системными стероидами, снизилась в 2 раза к концу 2-го года лечения омализумабом, причем существенное снижение числа таких пациентов произошло уже через 8 мес терапии. Сокращение средней суточной дозы оральных ГКС оказалось возможным через 16 нед лечения, а к концу 2-го года средняя доза была уменьшена в 3 раза [27].

Учитывая длительный опыт применения омализумаба, в том числе в нашей стране [28], убедительно доказано, что омализумаб (Ксолар) является эффективным и безопасным препаратом в терапии тяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА или другими препаратами (антилейкотриеновые, теофиллины), у детей (с 6 лет), подростков и взрослых. Омализумаб значимо снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), системных (оральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

Вместе с тем существует несколько не до конца понятных вопросов, касающихся лечения омализумабом. Во-первых, в настоящее время нет четких рекомендаций относительно длительности лечения омализумабом. Омализумаб предполагает длительную терапию, но как долго ее следует проводить и как долго сохраняется эффект после ее прекращения, может ли терапия омализумабом изменить тяжелое течение БА – вопросы, которые активно изучаются в настоящее время. В частности, в исследовании INNOVATE оценили связь между уровнем свободного IgE в сыворотке крови больных, лечившихся омализумабом, и исходами БА [29]. Было показано, что после начала терапии уровень IgE в сыворотке снизился достаточно быстро, однако симптомы, потребность в ингаляциях бронходилататоров, функция легких уменьшились существенно только к 12–16-й неделям лечения. После прекращения терапии сывороточный IgE вернулся у большинства пациентов к базальному уровню через 18–20 нед после последней инъекции препарата, причем это изменение в IgE коррелировало с возвращением и симптомов БА. Однако в другом многоцентровом ретроспективном исследовании, выполненном во Франции,

было показано отсутствие ребаунд-эффекта в отношении симптомов и обострений БА [30]. После прекращения терапии, спустя 6 мес, около 1/2 больных продолжали поддерживать контроль БА [30]. Опыт коллег и собственный опыт наблюдения взрослых пациентов, получавших лечение омализумабом, также свидетельствуют об отсутствии ребаунд-эффекта и, напротив, возможности модифицирующего эффекта в результате лечения омализумабом.

Еще одной активно исследуемой проблемой является поиск маркеров, позволивших бы выявлять пациентов, которые будут иметь максимальный эффект от терапии омализумабом. Анализ ряда исследований показал, что уровень IgE в сыворотке, а также специфический IgE не являются уникальными и достаточно эффективными предикторами ответа на терапию омализумабом [31, 32]. Изучение других маркеров Th2-воспаления (эозинофилы и периостин в крови, NOex) показало, что, чем выше их уровень, особенно NOex, тем больший терапевтический ответ наблюдается у больных [33]. И это, по-видимому, закономерно, так как важным эффектом препарата является способность угнетать эозинофильное воспаление. Анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (2236 пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, получавших средние и высокие дозы ИГКС) продемонстрировал, что клинический эффект терапии омализумабом коррелировал со снижением эозинофилии периферической крови и, напротив, клиническое ухудшение коррелировало с нарастанием эозинофилии крови [34]. Сокращение числа эозинофилов, IgE-несущих клеток, а также CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в биопсии слизистой оболочки бронхов «наивных», т.е. не получавших ИГКС, больных легкой БА, получавших терапию омализумабом, было отмечено в плацебо-контролируемом исследовании R.Djukanović и соавт. [35]. Таким образом, терапия омализумабом может быть эффективна при любой эозинофильной БА.

Однако в настоящее время омализумаб показан в качестве дополнительной терапии больных (детей с 6 лет, подростков и взрослых) тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА [36]. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен быть с 30 до 1500 МЕ/мл. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и массой тела пациента (20–150 кг). В инструкции к препарату представлена таблица для расчета дозы и частоты применения препарата [36]. Следуя данной калькуляции, омализумаб назначается в дозе 150–375 мг подкожно 1 раз в 2–4 нед. Согласно ступенчатой терапии БА, этот вид лечения рекомендуется на 5-й ступени (см. рис. 1).

Интерлейкин-5

Как уже говорилось выше, эозинофилы являются ключевыми клетками в формировании воспаления при БА, а основным цитокином, способствующим запуску и поддержанию этого типа воспаления, является ИЛ-5. Секреция воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и выживаемости (рис. 4) [37, 38]. ИЛ-5 действует на клетки-мишени, связываясь с его специфическим рецептором (ИЛ-5R), представленным на различных клетках. ИЛ-5R состоит из уникальной α -цепи (ИЛ-5R α /CD125) и общей цитокиновой β -цепи (β c/CD131). ИЛ-5R α специфически связывается с ИЛ-5, а ИЛ-5R β делит свои рецепторные свойства с другими рецепторами цитокинов ИЛ-3R и рецептором гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

(GMCSF) [38]. Учитывая важную роль ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления, блокада его эффектов является важной целью терапии заболеваний, в том числе БА, в основе которых лежит данный тип воспаления (см. рис. 4).

Меполизумаб

Меполизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, направленных против ИЛ-5, который селективно ингибирует эозинофильное воспаление, редуцирует число эозинофилов как в мокроте, так и в крови [39, 40]. Связываясь с ИЛ-5, меполизумаб препятствует его взаимодействию с рецептором ИЛ-5R, тем самым блокируя эффекты ИЛ-5.

Надо отметить, что, несмотря на уменьшение эозинофилии мокроты и крови, первые исследования применения меполизумаба не показали какого-либо значимого клинического влияния у пациентов с БА [39, 41]. Однако в более позднем небольшом исследовании был отмечен положительный эффект меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной БА [42]. В этом исследовании оценили стероид-спаринговый эффект меполизумаба у пациентов с повышенным числом эозинофилов в мокроте, несмотря на лечение преднизолоном и высокими дозами ИГКС. Результаты показали, что по сравнению с плацебо меполизумаб, уменьшая число эозинофилов в мокроте и крови, редуцирует обострения БА [42]. В другом исследовании также была продемонстрирована эффективность меполизумаба в отношении обострений и качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА, получавших высокие дозы ГКС [43]. Большое многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (DREAM), включившее пациентов с тяжелой эозинофильной БА и частыми тяжелыми обострениями, показало снижение частоты обострений у больных, получавших меполизумаб в течение года, и хорошую переносимость препарата [44]. Было отмечено, что уровень IgE и атопический статус, в отличие от эозинофилии крови, не влияли на ответ на препарат. Недавние исследования MENSA и SIRIUS также продемонстрировали эффективность меполизумаба у пациентов с эозинофильной БА [45, 46]. В исследовании MENSA к тому же сравнили две лекарственные формы препарата (для внутривенного введения и подкожного) с плацебо. Уровень обострений у пациентов, получавших внутривенно и подкожно меполизумаб, уменьшился по сравнению с плацебо на 47 и 53% соответственно. Кроме этого, эти пациенты отметили повышение качества жизни и улучшение контроля БА [45]. В исследовании SIRIUS изучили возможность уменьшения дозы системных ГКС у пациентов, получавших терапию меполизумабом, по сравнению с плацебо. Средний процент редукиции дозы системных ГКС составил 50% в группе больных, лечившихся меполизумабом, а вероятность ее снижения была в 2,39 раза выше в сравнении с плацебо. Вдобавок, несмотря на уменьшение дозы ГКС, эти больные имели меньше обострений и лучший контроль БА [46].

Таким образом, терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, но прекращение лечения приводит к возврату прежнего уровня эозинофилии в мокроте и крови, что коррелировало с возвратом клинических симптомов БА, наблюдаемых в течение 3–6 мес после отмены препарата [47].

Препарат меполизумаб зарегистрирован в США, европейских странах и внесен в международные рекомендации по лечению БА GINA в качестве дополнительной терапии БА на 5-й ступени (см. рис. 1) [1].

Реслизумаб

Реслизумаб – еще один препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5. Связываясь с ИЛ-5, реслизумаб препятствует ИЛ-5-индуцированной активации эозинофилов. В исследовании M.Castro и соавт. [48] оценивали



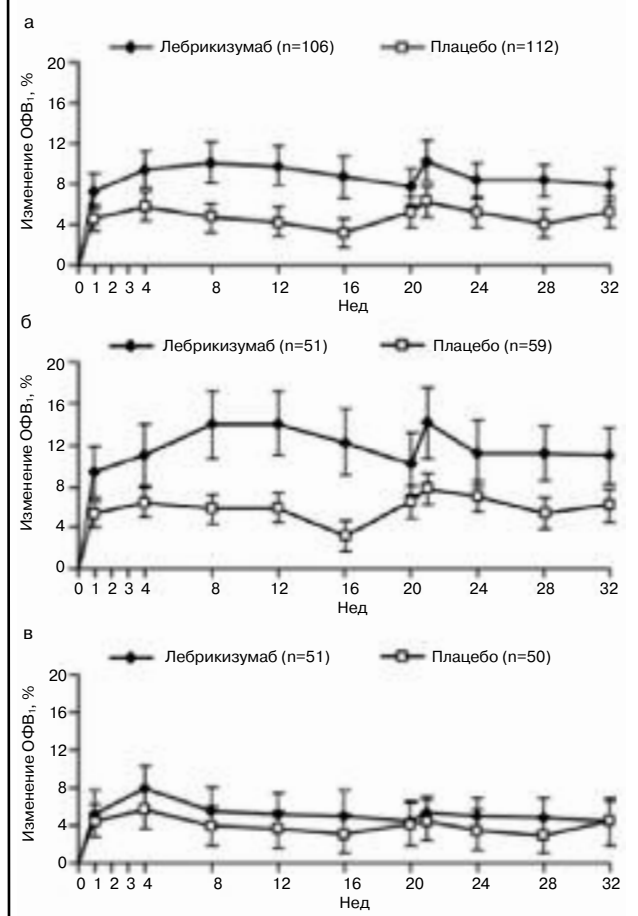
эффективность реслизумаба в течение 15 нед у пациентов с эозинофильной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС. Пациенты, получавшие терапию реслизумабом по сравнению с плацебо, продемонстрировали значительное улучшение функции легких и тенденцию в улучшении контроля БА. Интересно, что эти эффекты были наиболее выражены у больных с БА и назальными полипами, т.е. заболеваниями, при которых эозинофильное воспаление наиболее значимо. Результаты двух идентичных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности реслизумаба у 953 пациентов со средней и тяжелой БА (12–75 лет) и повышенным уровнем эозинофилов крови (400 клеток/мкл и более), несмотря на средние/высокие дозы ИГКС отмечавших 1 обострение БА и более в предыдущий год, показали снижение риска обострений БА по сравнению с плацебо в обоих исследованиях ($p < 0,0001$), улучшение функции легких к 4-й неделе и поддержание ее в течение года, снижение эозинофилов в крови к 16-й неделе. Кроме этого, в результате терапии реслизумабом улучшились качество жизни пациентов и контроль БА по сравнению с плацебо, а профиль безопасности реслизумаба был схож с плацебо [49].

Препарат реслизумаб уже зарегистрирован для клинического применения в США и в Европе для лечения больных (старше 18 лет) тяжелой эозинофильной БА.

Бенрализумаб

Бенрализумаб представляет собой гуманизированные афукозилированные (лишенные фукозы) моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5R α , т.е. его специфической α -цепи. Взаимодействие бенрализумаба с ИЛ-5R α на эозинофилах и базофилах препятствует связи этих рецепторов с ИЛ-5, предотвращает эффекты ИЛ-5. В исследованиях *in vitro* показано, что отсутствие фукозных фрагментов в олигосахаридном ядре улучшает аффинность бенрализумаба по отношению к ИЛ-5R α и усиливает антителозависимую клеточно-обусловленную цитотоксичность, приводящую к апоптозу целевых клеток, т.е. эозинофилов [50]. Начальные клинические исследования бенрализумаба показали значимое снижение эозинофилов в мокроте и слизистой оболочке дыхательных путей, в костном мозге и периферической крови, при этом применение препарата оказалось достаточно безопасным у больных БА [51, 52]. Недавнее клиническое исследование по ранжированию доз бенрализумаба, продолжавшееся в течение 1 года, продемонстрировало, что 100 мг препарата редуцирует обострения БА, улучшает функцию легких и качество жизни у больных неконтролируемой эозинофильной БА [53]. Причем отмечено, что уменьшение частоты обострений, улучшение в контроле и ОФВ $_1$ в результате лечения бенрализумабом было значимо для пациентов с повышенным уровнем

Рис. 5. Эффективность терапии лебрикизумабом (влияние на ОФВ₁) взрослых больных БА, не контролируемой ИГКС и ДДБА: а – все пациенты; б – subgroup с высоким периостинном; в – subgroup с низким периостинном [56].



эозинофилов в крови по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень эозинофилов. Данное наблюдение позволяет предположить, что уровень эозинофилов в крови, который, как упоминалось выше, коррелирует с эозинофилией в мокроте, может быть маркером, позволяющим определить пациентов, которые будут оптимально отвечать на терапию бенрализумабом.

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности и безопасности бенрализумаба у больных БА.

Таким образом, три препарата моноклональных антител, направленных на ИЛ-5, доказали свою эффективность в отношении влияния на эозинофильное воспаление в дыхательных путях, проявляющееся в снижении числа обострений, улучшении контроля симптомов, функции легких и повышении качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА.

Интерлейкины 4 и 13

ИЛ-4 и ИЛ-13, экспрессирующиеся Th2-клетками и тучными клетками, являются ключевыми цитокинами атопической БА. Избыточная активность ИЛ-4/ИЛ-13 происходит в результате сложной ИЛ-4 α -рецепторной системы. Связывание с этим рецептором обуславливает последующие сигналы, приводящие к активации фактора транскрипции β (STAT-6), ведущего в свою очередь к развитию воспаления в дыхательных путях через активацию эозинофилов, макрофагов и дендритных клеток, формированию ремоделирования бронхиальной стенки через активацию и пролиферацию фибробластов, активации и переключению В-лимфоцитов к синтезу IgE; стимуляции эпителиальных и бокаловидных клеток, приводящих к гиперсекреции

слизи и активации гладкомышечных клеток с формированием БГР [54]. Закономерно было предположить, что возможности влияния на ИЛ-4/ИЛ-13-механизмы формирования воспаления могут оказаться крайне успешными в терапии аллергических заболеваний, в том числе БА.

Лебрикизумаб

Лебрикизумаб – гуманизированные моноклональные антитела класса IgG4, направленные против ИЛ-13. ИЛ-13 влияет на различные клетки, в том числе эпителиальные, стимулируя их к секреции матриксных протеинов, одним из которых является периостин. Периостин стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, снижает эластичность бронхиального эпителия и, по-видимому, является важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [55].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с плохо контролируемой БА, несмотря на ИГКС, терапия лебрикизумабом приводила к улучшению функции легких [56]. К 12-й неделе средней ОФВ₁ был на 5,5% выше у пациентов, получавших лебрикизумаб, по сравнению с плацебо. Причем пациенты, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значимо больший эффект в ответ на лебрикизумаб (рис. 5), что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против ИЛ-13 будет наиболее эффективной. В последующем это наблюдение было подтверждено в двух зеркальных двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных у 463 пациентов с неконтролируемой БА, несмотря на применение ИГКС и ДДБА [57, 58]. Исследовались разные дозы лебрикизумаба (37,5 мг, 125 мг или 250 мг). У пациентов, получавших лебрикизумаб по сравнению с плацебо, отмечались большее увеличение ОФВ₁ и снижение числа обострений, при этом данные эффекты были более выражены у больных с высоким уровнем периостина.

Лебрикизумаб пока не одобрен для клинического применения, но пациенты, которые теоретически могут получить пользу от его применения, – это больные неконтролируемой БА, несмотря на ИГКС и ДДБА, с Th2-обусловленным воспалением дыхательных путей, высоким уровнем маркеров данного типа воспаления (периостин, эозинофилы, NOex, IgE).

Тралокинумаб

Тралокинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-13, принадлежащие к IgG4, которые способны подавлять БГР и эозинофилию дыхательных путей, что было показано в преклинических исследованиях [59]. В клиническом исследовании II фазы, проведенном у больных среднетяжелой и тяжелой БА, тралокинумаб привел к улучшению легочной функции (ОФВ₁) и сокращению потребности в КДБА [60]. Было отмечено, что повышение ОФВ₁ было более выражено у больных с повышенным ИЛ-13 в мокроте по сравнению с пациентами без ИЛ-13 в мокроте. Кроме этого, важным наблюдением было то, что через 12 нед после прекращения лечения тралокинумабом положительные изменения ОФВ₁ сохранялись у больных [60]. Недавнее исследование также подтвердило улучшающий эффект тралокинумаба у больных тяжелой неконтролируемой БА [61]. Клинические исследования тралокинумаба у больных БА продолжаются.

Дупилумаб

Дупилумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к α -субъединице ИЛ-4-рецептора, способные блокировать активность как ИЛ-4, так и ИЛ-13. В ран-

домизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы у пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА, неконтролируемой несмотря на ИГКС и ДДБА, и повышенным уровнем эозинофилов в крови или мокроте в результате применения дупилумаба были отмечены выраженное снижение числа обострений (рис. 6), повышение функции легких, уменьшение дневных и ночных симптомов БА и потребности в КДБА, а также редукция маркеров Th2-воспаления (NOex, IgE, эотаксина-3, некоторых хемокинов) [62]. Примечательно, что, по условиям дизайна исследования, базисная терапия ИГКС и ДДБА постепенно уменьшалась и в конечном итоге была отменена. Впечатляющие результаты этого исследования позволяют предположить, что блокирование активности сразу двух цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 является более эффективным, чем каждого отдельно, по крайней мере, в отношении влияния на тяжелую БА. Последующее многоцентровое исследование по эффективности дупилумаба, включившее уже 769 пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА, подтвердило его высокую эффективность в отношении увеличения функции легких и уменьшения тяжелых обострений БА, причем независимо от базального уровня эозинофилов в крови [63]. При этом препарат проявил благоприятный профиль безопасности. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности дупилумаба у больных персистирующей тяжелой БА.

Интерлейкин-17

Th17 – субпопуляция CD4 T-клеток, ассоциированная с формированием более тяжелого фенотипа БА. Th17-обусловленное воспаление формируется в результате избыточной секреции таких цитокинов, как ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-22 и др., определяемых в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в биопсийном материале слизистой оболочки бронхов больных тяжелой БА [64]. ИЛ-17А является первым открытым членом семейства ИЛ-17-цитокинов, в последующем были открыты ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (также называемый ИЛ-25) и ИЛ-17F. Основное действие ИЛ-17А заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности других провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α, ИЛ-1β, интерферона γ (ИФН-γ), ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [64]. Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 в БА включает участие в БГР и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей [65]. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 участвуют в формировании нейтрофильного воспаления в слизистой бронхов, метаплазии эпителиальных клеток и пролиферации гладких мышц бронхов (рис. 7) [66]. Отмечено, что пациенты с БА, обусловленной Th17-воспалением, хуже отвечают на ГКС [67].

Секукинумаб и бродалумаб

Биологические препараты, направленные против ИЛ-17А и ИЛ-17RA, в настоящее время изучаются в клинических исследованиях у больных тяжелой БА. Секукинумаб – препарат моноклональных антител против ИЛ-17А, который доказал эффективность и уже одобрен в США и Европе для лечения псориаза и некоторых форм артрита (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит). Что касается БА, то клинические исследования по изучению его эффективности при нейтрофильной БА ведутся в настоящее время, но результаты пока неизвестны.

Бродалумаб – моноклональные антитела против рецептора ИЛ-17А. Изучение его эффективности и безопасности у больных среднетяжелой и тяжелой не контролируемой на терапии ИГКС БА не выявило разницы между бродалумабом и плацебо в отношении контроля БА, но последующий анализ определил, что у пациентов с высокой сте-

Рис. 6. Уменьшение частоты обострений БА в результате терапии дупилумабом: а – обострения БА; б – время до обострения БА (адаптировано из [62]).

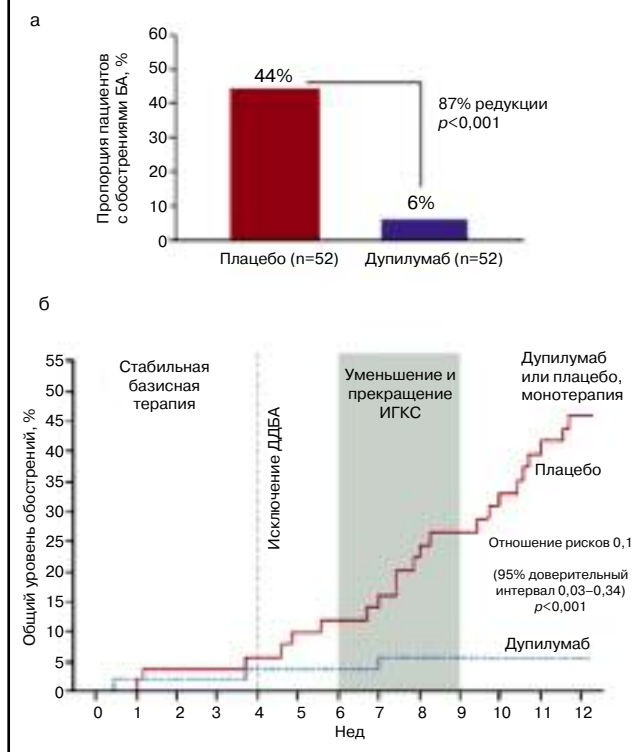
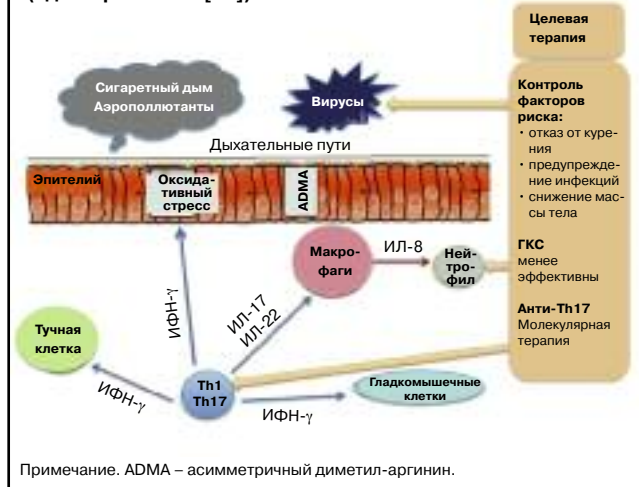


Рис. 7. Th17-обусловленный механизм в патогенезе БА (адаптировано из [66]).



пенью обратимости обструкции было выявлено достоверное преимущество препарата в отношении показателей контроля БА [68]. Вероятно, необходим более тщательный отбор пациентов с определенным фенотипом БА, которые смогут оптимально ответить на применение анти-ИЛ-17 моноклональных антител [68–71].

Заключение

БА – сложное и гетерогенное заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Большинство больных астмой достигают и поддерживают контроль на традиционной терапии ИГКС или комбинацией их с ДДБА и/или АЛР. Но пациенты с тяжелой астмой, как правило, рефрактерны к традиционной терапии и имеют высокий риск развития тяжелых обострений БА. С развитием лучшего понимания механизмов воспаления и маркеров, участвующих в формировании разных фенотипов и эндотипов БА, появлялись новые

терапевтические цели и препараты для их достижения. Абсолютно новым направлением в лечении тяжелой БА является биологическая терапия с помощью моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании Th2-обусловленного эндотипа и не Th2-эндотипа БА.

Биологические препараты являются многообещающими для пациентов с резистентной к традиционной терапии астмой, так как они направлены на подавление конкретного избыточного механизма, формирующего тот или иной фенотип или, скорее, эндотип БА, который не удается контролировать фармакотерапией.

Три препарата моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для клинического применения при тяжелой БА (в нашей стране – пока только омализумаб). Биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров для того, чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, так как применение биологических препаратов является дорогостоящим лечением.

Литература/References

- GINA 2016 www.ginasthma.org
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV изд. М., 2012. / *Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategiia lecheniia i profilaktika»*. IV izd. M., 2012. [in Russian]
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–38.
- Chung KF, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
- Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140 (6): 777–83.
- Li BW, Hendriks RW: Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology* 2013; 140 (3): 281–7.
- Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161 (Suppl. 2): 3–9.
- Bousquet J, Chanze P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033–9.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol* 2009; 101: 81–121.
- Melo RC, Liu L, Xenakis JJ et al. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy* 2013; 68 (3): 274–84.
- Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (3): 256–9.
- Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG et al. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J* 2003; 22: 484–90.
- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Experim Allergy* 2013; 44: 212–21.
- Schleich FN, Manise M, Sele J et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
- 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: 315–23.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–24.
- Siroux V, Basagana X, Boudier A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011; 38: 310–7.
- Chung KF, Bel EH, Wenzel SE. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *Eur Respir Soc Monograph* 2011; 51: 310.
- Shaw D, Sousa A, Fowler S et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015; 46: 1308–21.
- Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy* 2014; 69: 817–27.
- Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 1–5.
- Walker S, Monteil M, Phelan K et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003559.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139 (1): 28–35.
- Normansell R, Walker S, Milan S et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559.
- Brusselle G, Michils A, Louis R et al. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Resp Med* 2009; 103: 1633–42.
- Braunsthil GJ, Chlumsky J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 47.
- Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л., Осипова Г.Л., Сучкова Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения. *Пульмонология*. 2009; 3: 75–80. / Chuchalin A.G., Pashkova T.L., Osipova G.L., Suchkova Yu.B. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti omalizumaba v kompleksnoi terapii bol'nykh s tiazhelei nekontroliruemoi atopicheskoi bronkhial'noi astmoi v techenie 12 mesiatsev nabludeniia. *Pul'monologiya*. 2009; 3: 75–80. [in Russian]
- Salvin RG, Feroli C, Tannenbaum SJ et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107–13.
- Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observation study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014; 108: 571–6.
- Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1483–92.
- Wahn U, Martin C, Freeman P et al. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64: 1780–7.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosen K et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804–11.
- Massanari M, Holgate ST, Busse WW et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104 (2): 188–96.
- Djukanovi R, Wilson SJ, Kraft M et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (6): 583–93.
- Инструкция к применению препарата Ксолар. / *Instruktsiia k primeneniiu preparata Ksolar*. [in Russian]
- Luijk B, Lindemans C, Kanters D et al. Gradual increase in priming of human eosinophils during extravasation from peripheral blood to the airways in response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 997–1003.
- Kouro T, Takatsu T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol* 2009; 21 (12): 1303–9.
- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003; 112: 1029–36.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 714–9.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airways hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–8.
- Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–93.
- Haldar P, Brighting C, Hargardon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–97.
- Haldar P, Brighting C, Singapuri A et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 921–3.

48. Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorlycontrolled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
49. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–66.
50. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (1): 1344–53.
51. Busse WW, Katial R, Gossage D et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237–44.
52. Laviolette M, Gossage DL, Gaureau G et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1086–96.
53. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (11): 879–90.
54. Oh CK, Geba GP, Molino N et al. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 46–54.
55. Jia G, Erickson RW, Choy D et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 647–54.
56. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365 (12): 1088–98.
57. Scheerens H, Arron JR, Su Z et al. Predictive and pharmacodynamic biomarkers of interleukin-13 blockade: effect of lebrikizumab on late phase asthmatic response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl. 2): AB164.
58. Hanania NA, Noonan MJ, Corren J et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in severe uncontrolled asthma: results from the lute and verse phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): AB402.
59. Blanchard C, Mishra A, Sito-Hakel H et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and esophageal inflammation by antihuman interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1096–103.
60. Piper E, Brightling C, Niven R et al. A phase II placebo-controlled study of tralocinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 330–8.
61. Brightling C, Chaney P, Leigh R, O'Byrne P et al. Efficacy and safety of tralocinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (9): 692–701.
62. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* 2013; 368 (26): 2455–66.
63. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting b2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.
64. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11 (5): 388–94.
65. Kudo M, Melton AC, Chen C et al. IL-17A produced by alpha beta T cells drives airway hyperresponsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med* 2012; 18 (4): 547–54.
66. Min Xie, Wenzel SE. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chinese Med J* 2013; 126 (1): 166–74.
67. Chesne J, Braza F, Mahay G et al. IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand? *Am J Respir and Crit Care Med* 2014; 190 (10): 1094–101.
68. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1294–302.
69. Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 755–60.
70. Morishima Y, Ano S, Ichii Y et al. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol* 2013; 609: 395.
71. McCracken J, Tripple J, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Allergy Clin Immunol* 2016; 16 (4): 375–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: 1444031@gmail.com