

Современные тенденции в лечении бронхиальной астмы

О.М.Курбачева✉, И.И.Исакова

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия
✉kurbacheva@gmail.com**Аннотация**

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием дыхательной системы, оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Основными целями лечения БА являются достижения контроля над симптомами, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений. В статье рассмотрены подходы к ведению больных тяжелой БА, использование моноклональных антител в лечении БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, моноклональные антитела.

Для цитирования: Курбачева О.М., Исакова И.И. Современные тенденции в лечении бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190182

Standards of Specialized Medical Care

Current trends in the treatment of bronchial asthma

Oksana M. Kurbacheva✉, Irina I. Isakova

National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia
✉kurbacheva@gmail.com**Abstract**

Bronchial asthma is a widespread disease of the respiratory system, has a significant impact on the quality of life of patients. The main objectives of the treatment of asthma is to achieve symptom control, prevent exacerbations and prevent the development of complications. The article describes approaches to the management of patients with severe asthma, the use of monoclonal antibodies in the treatment of asthma.

Key words: bronchial asthma, inflammation, monoclonal antibodies.

For citation: Kurbacheva O.M., Isakova I.I. Current trends in the treatment of bronchial asthma. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190182

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, обусловленное измененной реактивностью бронхов, важнейшим клиническим проявлением которого является приступ экспираторного удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции, отека слизистой оболочки бронхов [1]. Заболеваемость БА в разных странах составляет от 1 до 8% населения (в России – 6,2%) [2]. БА остается актуальной проблемой современной медицины с социальным аспектом, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти среди всех групп населения [3].

В классификации БА по степени тяжести выделяют: интермиттирующую БА (симптомы болезни возникают реже одного раза в неделю, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ > 80%, от должных значений), легкую персистирующую БА (симптомы от одного раза в неделю до одного раза в сутки, ОФВ₁ 80%, от должных значений), персистирующую БА средней тяжести (ежедневные симптомы, необходимо ежедневно применять короткодействующие β₂-агонисты – КДБА, ОФВ₁ 60–80%, от должных значений), тяжелую персистирующую БА (ежедневные симптомы, ночные приступы, частые обострения ОФВ₁ 60%, от должных значений) [4]. Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (2016 г.) и Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы, GINA (2014–2017 гг.) выделяют 3 степени по контролю над БА. Контролируемая БА предусматривает состояние, при котором на фоне терапии симптоматика практически полностью отсутствует, частично контролируемая БА предусматривает частичное присутствие симптоматики после проведения лечения. Неконтролируемая БА – это отсутствие критериев контроля над заболеванием у пациентов, получающих базисную терапию. При лечении БА в настоящее время применяют «ступенчатый» подход, при котором интенсивность терапии возрастает по мере увеличения степени тяжести заболевания. Целью данного подхода является достижение контроля астмы с применением наименьшего количества

препаратов, с помощью которых достигается и поддерживается контроль БА.

Согласно международным – GINA (пересмотр 2018 г.) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА основными группами лекарственных средств для лечения БА являются: КДБА, длительно действующие агонисты β₂-адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с ДДБА, М-холинолитики длительного действия, антилейкотриеновые препараты (см. рисунок).

Фармакотерапия БА

КДБА назначаются в качестве препаратов, купирующих симптомы БА любой тяжести. Однако только при легкой интермиттирующей БА (на 1-й степени терапии) рассматривается возможность назначения этих препаратов в качестве монотерапии в режиме приема «по потребности». КДБА быстро и эффективно устраняют симптомы БА, однако действие этих препаратов ограничено по времени, и они не могут воздействовать на воспаление дыхательных путей и не предупреждают развитие у больного обострений [5]. ИГКС способны обеспечивать контроль над симптомами и снижение потенциальных рисков (включая риск летальных исходов) у больных с любой степенью тяжести БА. Применение у пациентов ИГКС имеет обширную доказательную базу. Как лечебные, так и нежелательные эффекты ИГКС являются дозозависимыми, при этом 90% терапевтического эффекта ИГКС достигается при назначении этих препаратов в низких и средних дозировках [6]. Метаанализ проведенных исследований позволяет рекомендовать для начальной терапии БА беклометазона дипропионат в суточной дозе до 500 мкг или другие ИГКС в эквивалентной дозе [7]. Если у больных, которым ранее были назначены КДБА, симптомы отмечаются реже 2 раз в месяц, нет ночных пробуждений, связанных с астмой, и обострений заболевания, терапия КДБА в режиме «по потребности» может быть продолжена. Если у больных, получавших КДБА, нет обострений и ночных пробуждений, но симптомы БА возникали чаще 2 раз в месяц, рекомендуется перейти на прием фиксированной

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA, 2017.
Stepwise approach to asthma treatment GINA, 2017.

	Шаг 1		Шаг 2		Шаг 3	Шаг 4	Шаг 5
Предпочтительный препарат для контроля заболевания			Низкие дозы ИГКС		Низкие дозы ИГКС/ДДБА**	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Консультация по дополнительной терапии
Другие препараты для контроля заболевания	Рассмотреть низкие дозы ИГКС		АЛТР Низкие дозы теофиллина*		Средние/высокие ИГКС Низкие дозы ИГКС+АЛТР (или теофиллин*)	Дополнительно теотропий** Высокие дозы ИГКС+АЛТР (или теофиллин*)	Тиреотропий** Анти-IgE Анти-ИЛ-5
Препарат неотложной помощи			КДБА		По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол***		

*Не рекомендуется для детей младше 12 лет.
**Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на 3-й ступени является ИГКС в средней дозе.
***ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах.
*Раствор тиротропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе.
Подробная информация о рекомендациях по лечению, доказательности и указаниям по клинической практике внедрения рекомендаций в разных популяциях представлены в полном докладе GINA 2016 г. (www.ginasthma.org)
For the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Электронный ресурс: <http://www.ginasthma.org/> Not recommended for children under 12 years old.
** For children aged 6–11 years the choice therapy at step 3 are mean doses of iGCS
*** iGCS/ formoterol in low doses is an emergency management medication for patients on controller treatment and exacerbations treatment in forms of low doses budesonide/formoterol or beclometasone/ formoterol.

комбинации малых доз ИГКС/КДБА или ИГКС/ДДБА в режиме «по потребности». Больных с историей обострений и тяжелой симптоматикой (симптомы практически каждый день, частая потребность в ингаляциях для их купирования, ночные симптомы) необходимо перевести на регулярный прием низких дозировок ИГКС или комбинации ИГКС/КДБА. Если у больного, который получал постоянно ИГКС либо комбинацию ИГКС/КДБА спустя 2–3 мес сохраняется хороший контроль над заболеванием, его можно перевести на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА только при возникновении симптомов. Если atopическая БА ассоциирована с аллергическим риноконъюнктивитом и контролируется на фоне поддерживающей терапии, может быть рассмотрена возможность проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Если у больного, который в течение 2–3 мес принимал ИГКС или фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА, отмечается неконтролируемое течение астмы, то объем терапии должен быть увеличен: пациенту следует назначить фиксированную комбинацию низких или средних доз ИГКС и ДДБА. Назначение ИГКС/формотерола для базисной терапии, а также для купирования симптомов (MART) обеспечивает лучшую защиту от обострений и контроль над симптомами. Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие ИГКС и ДДБА, имеют определенные преимущества, поскольку ИГКС потенцируют действие ДДБА и препятствуют снижению чувствительности β_2 -рецепторов. Только при хорошем контроле астмы в течение 3 мес возможен переход с одной ступени на другую.

Антилейкотриеновые препараты разделяют на антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и ингибиторы синтеза лейкотриенов. АЛТР быстро и эффективно подавляют патологические воспалительные процессы в стенке бронхов. Механизм действия препаратов данной группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей, который поддерживается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липосигеназной ферментной системы. Действие АЛТР не дублирует противовоспалительные эффекты ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов развития воспаления [8].

Моноклональные антитела, применяемые в лечении БА

В последнее время лечение больных БА все чаще осуществляется с применением иммунобиологических препа-

ратов, представляющих моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа, – антитела против иммуноглобулина (IgE) и интерлейкина (ИЛ)-5. Разрабатываются препараты против других значимых ИЛ и их рецепторов [9]. Аллергическая БА развивается с участием аллергического воспаления 1-го типа, одним из основных участников которого является IgE. Он связывается с высокоаффинными рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, формируя сенсibilизацию к причинно-значимому для данного пациента аллергену. При поступлении в сенсibilизированный организм аллергена происходит его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах эффекторных клеток, что, в свою очередь, стимулирует выброс из них провоспалительных цитокинов и развитие симптомов.

Анти-IgE-терапия

Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа [10]. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций один раз в 2–4 нед. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [11, 12].

Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся до 45% случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [11]. Описан также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развивается в течение первых 60–90 мин от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии, в течение этого времени [10].

Анти-ИЛ-5-антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует и увеличивает их выживаемость. Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов.

В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – с α -цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG₄k), высокоаффинное к ИЛ-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [13]. В данный момент реслизумаб зарегистрирован в США, ряде европейских стран и России. В Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым наименованием Синкейро в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля [1].

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые 4 нед в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу ингаляционного глюкокортикостероида (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропionato или эквивалентная суточная доза других ингаляционных кортикостероидов). Препарат применяется в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 мин с режимом дозирования 3 мг/кг каждые 4 нед [14].

В клинических исследованиях у 0,3% пациентов зарегистрирована анафилактическая реакция в связи с приемом препарата реслизумаб. Проявления включали кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Данные нежелательные явления наблюдались во время или сразу по завершении инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на реслизумаб [10].

Меполизумаб/ mepolizumab (лекарственный препарат Нукала/Nucala) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG₁, каппа), направленное против ИЛ-5 человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Препарат Нукала ингибирует биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб зарегистрирован в ряде стран мира и РФ. Препарат Нукала показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет [15].

В соответствии с последними рекомендациями GINA меполизумаб находится на 5-й ступени терапии пациентов с БА (GINA, 2018) и является новым вариантом таргетной терапии. Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови 150 клеток/мкл и более на момент начала терапии или у больных с числом эозинофилов в крови 300 клеток/мкл и более в течение предшествующих 12 мес и историей обострений на фоне

применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и/или зависимостью от системных кортикостероидов. Препарат Нукала выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 нед независимо от массы тела пациентов. У пациентов с БА абсолютная биодоступность меполизумаба при подкожном введении в область плеча составляла 74–80%.

Препарат позволяет значимо уменьшить поддерживающую дозу системных глюкокортикостероидов при сохранении уровня контроля БА [16]. Результаты анализа полученных данных демонстрируют более выраженное уменьшение частоты обострений и других клинически значимых исходов при более высоком исходном количестве эозинофилов в крови.

Меполизумаб имеет благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в клинических исследованиях длительностью до 1,5 года. В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной БА наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время терапии являлись головная боль, реакции в месте инъекции и боль в спине. Пациентам пожилого возраста, а также больным с нарушением функции почек или функции печени коррекция дозы не требуется. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая [14].

В ближайшие годы ожидается значительное расширение возможностей терапии тяжелой плохо контролируемой астмы, основанное на внедрении в практику новых иммунобиологических препаратов, предназначенных для таргетной терапии. Антитела к IgE (омализумаб), ИЛ-5 (реслизумаб, меполизумаб) и ИЛ-5R α (бенрализумаб), ИЛ-4R α (дупилумаб), ИЛ-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), ИЛ-17A (секукинумаб) и ИЛ-17R α (бродалумаб), TSLP (тезепелумаб) – все эти препараты позволяют сделать подход к лечению тяжелой терапевтически резистентной астмы более целенаправленным и эффективным для достижения лучших результатов [17]. Большинство недавних успешных исследований, посвященных терапии БА моноклональными антителами, проведены у больных с T2-типом воспаления. Одновременно некоторые исследования моноклональных антител не продемонстрировали улучшения течения БА или снижения числа обострений [16].

Предложенный научным сообществом специалистов Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов алгоритм ведения больного БА, плохо контролируемой применением и высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами 4-й ступени (согласно GINA, 2014–2017), включает в себя несколько шагов и рекомендаций. Он предполагает выбор либо анти-IgE-терапии (омализумаба), либо анти-ИЛ-5-терапии (реслизумаба или меполизумаба), поскольку именно эти препараты в настоящее время разрешены к применению в качестве лечебных средств для больных БА в РФ и некоторых других странах.

Кандидатами на назначение иммунобиологических препаратов по поводу тяжелой БА являются следующие больные: пациенты с анамнезом 6 мес и более лечения тяжелой БА, получающие терапию БА в объеме, который соответствует 4-й ступени по GINA (2017 г.): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА/АЛТР/продолжительным теофиллином \pm тиотропия бромид на регулярной основе или системные кортикостероиды; больные, имеющие на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (ACQ>1,5, ACT<20), или утрачивающие контроль над астмой при попытке снижения доз противовоспалительных и бронхолитических средств [17].

В зависимости от анамнестических указаний, клинических особенностей течения болезни, наличия гиперчув-

ствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров врач-специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа БА (аллергическая или неаллергическая), а в дальнейшем выбирает соответствующий препарат для пациента с данным заболеванием. Контроль эффективности назначенного лечения предполагается не ранее чем через 16 нед от начала биологической терапии. Критериями эффективности проводимого лечения являются клинические характеристики течения БА, спирометрические показатели, кратность и тяжесть обострений БА. Уровень общего IgE в сыворотке крови в случае лечения омализумабом не определяют, так как он изменяется существенно под действием назначенного препарата и не является в дальнейшем значимым маркером для оценки эффективности проводимой терапии. В настоящее время отсутствуют данные о возможной комбинации анти-IgE- и анти-ИЛ-5-терапии у пациентов, частично ответивших на введение биологических препаратов.

БА гетерогенно проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, тяжести клинических проявлений, причины возникновения заболевания, разнообразия клинических проявлений и ответа на скорпомощную и базисную терапию, поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания остается основной задачей на пути достижения контроля над заболеванием, поддержание которого и является основной целью терапии. При лечении БА очень важно достичь взаимопонимания и доверительных отношений между врачом и пациентом. Первый обязан предоставить больному всю необходимую информацию, касающуюся заболевания, методов его профилактики и лечения. Выбор препаратов для базисной терапии БА осуществляется на основании доказательных данных об эффективности и безопасности препаратов, а также экономической целесообразности их применения. При недостаточном контроле БА необходимо выявить причины, из-за которых он отсутствует, и при необходимости изменить базисную терапию с учетом индивидуальных потребностей пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com
2. 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.
3. 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.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu bronkhial'noi astmy. 2013 (in Russian).]
5. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -Agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 690–6.
6. Powell H, Cibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223–5.
7. Powell H, Cibson P. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: 223–5.
8. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 2: 47–58. DOI: 10.1177/2040622310383343
9. Stephenson L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. *Clin Pulm Med* 2017; 24: 250–7.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (ЛСР-000082 от 29.05.2007). [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Ksolar (LSR-000082 ot 29.05.2007) (in Russian).]
11. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K et al. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1362–70.
12. Corren J, Kavati A, Ortiz B et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 250–63.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб). [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Sinkeiro (reslizumab) (in Russian).]
14. Ortega HG, Yansy SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–56.
15. Инструкция по применению препарата Нукала. Пер. №ЛП-004794. [Instruktsiia po primeneniiu preparata Nukala. Reg. №ЛП-004794 (in Russian).]
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. *NEJM* 2014; 371 (13): 1189–97.
17. Domingo C. Overlapping Effects of Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs* 2017. DOI 10.1007/s40265-017-0810-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Исакова Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: i.isakova@list.ru

Oksana M. Kurbacheva – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: kurbacheva@gmail.com

Irina I. Isakova – allergist-immunologist, National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: i.isakova@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019