

# Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, Н.М.Ненашева<sup>3</sup>, К.В.Жуденков<sup>4</sup>, В.А.Петраковская<sup>5</sup>, Г.В.Изюмова<sup>5</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 4 – Общество с ограниченной ответственностью «Эм энд Эс десижанс», 119530, Москва, Очаковское шоссе, 28, стр. 2, пом. I, комн. 39;
- 5 – Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284, Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Ненашева Наталья Михайловна** – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

**Жуденков Кирилл Владимирович** – к. б. н., старший научный сотрудник Общества с ограниченной ответственностью «Эм энд Эс десижанс»; тел.: (495) 797-55-35; e-mail: kirill.zhudenkov@msdecisions.ru

**Петраковская Вера Александровна** – к. м. н., медицинский менеджер Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1166); e-mail: vera.petrakovskaia@astrazeneca.com

**Изюмова Галина Валентиновна** – руководитель терапевтического направления Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

## Резюме

В обзоре приведены данные по распространенности, фенотипам, эндотипам и уровню контроля над тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). ТБА – широкораспространенное гетерогенное заболевание, от которого страдают 5–20 % больных бронхиальной астмой (БА). Заболеваемость ТБА в России, по данным фармакоэпидемиологических исследований, значительно превышает данные официальной статистики, поэтому необходимо ведение национального регистра больных ТБА. Традиционный подход к терапии ТБА не всегда эффективен ввиду возможного неконтролируемого течения заболевания и сохранения признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей. Выделение фенотипов / эндотипов целесообразно для разработки индивидуального подхода к терапии больных ТБА, что позволяет добиться лучшего контроля над заболеванием и минимизировать риски развития обострений, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения. В статье представлены основные изменения в Глобальной инициативе по БА (*Global Initiative for Asthma*, 2018), касающиеся терапии ТБА, а также подчеркнуто, что применение препаратов моноклональных антител против интерлейкинов (IL)-5 и антител к иммуноглобулину (Ig) E может способствовать достижению успеха при лечении пациентов с неконтролируемой ТБА. В настоящее время в России зарегистрированы 3 иммунобиологических препарата, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА – омализумаб (анти-IgE-терапия) и реслизумаб, меполизумаб (анти-IL-5-терапия).

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, фенотип, эндотип, контроль над бронхиальной астмой, биомаркеры, эозинофилия, моноклональные антитела гуманизированные, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, Глобальная инициатива по бронхиальной астме (2018).

Для цитирования: Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

# Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Natal'ya M. Nenasheva<sup>3</sup>, Kirill V. Zhudenkov<sup>4</sup>, Vera A. Petrakovskaya<sup>5</sup>, Galina V. Izumova<sup>5</sup>

- 1 – I.M.Sechenov First Federal Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 4 – M&S Decisions LLC: Ochakovskoye shosse 28, build. 2, office 1, room 39, Moscow, 119530, Russia;
- 5 – AstraZeneca Pharmaceuticals LLC: ul. Begovaya 3, build. 1, Moscow, 125284, Russia

#### Author information

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M. Sechenov First Federal Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Natal'ya M. Nenasheva**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

**Kirill V. Zhudnikov**, Candidate of Biology, Principal Scientist M&S Decisions LLC; tel.: (495) 797-55-35; e-mail: kirill.zhudnikov@msdecisions.ru

**Vera A. Petrakovskaya**, Candidate of Medicine, Medical Manager, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (+1166); e-mail: vera.petrakovskaia@astrazeneca.com

**Galina V. Izyumova**, Head of Therapeutic Field, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (+1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

#### Abstract

The article provides a review on prevalence, phenotypes, endotypes, and the control of severe bronchial asthma. Severe asthma is a widespread, heterogeneous disease that affects 5 – 20% of patients with bronchial asthma. Prevalence of severe asthma in Russia significantly exceeds the official statistics data, therefore it is necessary to maintain a national register of patients with severe asthma. The conventional therapy for severe asthma is not always effective due to the uncontrolled course of the disease and eosinophilic airway inflammation. The identification of asthma phenotype/endotype is reasonable to develop a personalized approach to treatment. This approach allows to achieve better control of the disease and to minimize the risk of asthma exacerbations, fixed airway obstruction and adverse effects of the pharmacological therapy. The main changes in the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, 2018) concerning severe asthma therapy are highlighted in this article. It is also emphasized that the use of monoclonal IL-5 and IgE-antibodies could contribute to successful treatment of patients with uncontrolled severe asthma. Currently, two immunobiological drugs have been registered in Russia, omalizumab (anti-IgE antibody) and reslizumab (anti-IL-5 antibody).

**Key words:** severe asthma, phenotype, endotype, asthma control, biomarkers, eosinophils, monoclonal antibodies, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, Global Initiative for Asthma.

For citation: Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 341–358 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

## Распространенность и медико-социальная значимость бронхиальной астмы

### Медико-социальная значимость

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей, от которого страдают пациенты разного возраста. БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как различные по времени и интенсивности свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

БА относится к числу глобальных проблем здравоохранения, имеющих большую социально-экономическую значимость. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире БА обуславливает 26,2 млн DALY (*Disability Adjusted Life Years* – показатель, отражающий число лет жизни, измененных (потерянных) в связи с нетрудоспособностью) [2], что по сравнению с 1990-м г. выше на 42,8 %, при этом показатели смертности от БА слабо коррелируют с распространенностью заболевания – в 2015 г. в мире от БА умерли 397 тыс. человек [2, 3].

В странах Европейского Союза (ЕС) экономическое бремя БА, обусловленное как прямыми, так и непрямыми затратами (такими как госпитализация, лекарственные средства, нетрудоспособность), составляет от 509 евро – для контролируемой БА до 2 281 евро – для неконтролируемой БА на 1 пациента, а общая ожидаемая стоимость лечения БА в популяции пациентов стран ЕС, по данным *S.Accordini et al.* (2013), может достигать 19,3 млрд евро [4]. По результатам недавнего анализа работ, опубликованных в англо- и испаноязычном сегмен-

те баз данных по медицине, сделан вывод, что ежегодные дополнительные расходы, связанные с БА взрослых, колеблются от 400 до 5 300 евро и возрастают пропорционально степени тяжести заболевания с 964 евро – для БА легкой степени до 11 703 евро – для персистирующей тяжелой БА (ТБА) [5].

### Эпидемиология

По результатам эпидемиологических исследований последних лет подтверждена высокая распространенность БА у детей и взрослых, различие в среднем составляет 5–10 %, при этом в мире от БА страдают 235–300 млн человек [1, 6, 7]. Согласно данным российских исследований, распространенность БА в нашей стране составляет 5–7 %: среди взрослых – 6–6,9 %, среди детей и подростков – 8–10 % [8–11]. Важно отметить, что в большинстве стран, включая Россию, число больных БА, особенно детей, неуклонно растет с каждым годом. Так, в 2014 г. доля диагностированных больных БА в РФ составила 15–20 % общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения) [12]. По последним данным экспертов *Chronic Respiratory Disease Collaborators* (GBD, 2015), распространенность БА в мире увеличилась на 12,6 % по сравнению с 1990-м г., при этом стандартизованная по возрасту заболеваемость снизилась на 17,7 % [13].

Несмотря на большое количество сообщений о распространенности БА в различных популяциях, отсутствие единых общепринятых четких критериев определения БА является причиной невозможности сравнения данных, полученных в разных странах. Однако опираясь на стандартизованные методы оценки распространенности БА и заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами у детей и взрослых, можно утверждать, что распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % [14].

В последние десятилетия показано, что существующие различия по распространенности БА между странами уменьшаются, особенно в возрастной группе 13–14 лет, при этом в странах с традиционно высокими показателями – Северная Америка, Западная Европа – распространенность падает, а в регионах с низкими показателями – растет. Считается, что этот факт отражает мировую тенденцию к большей осведомленности о БА и улучшению ее диагностики [14].

В то же время результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных с использованием разных методологических подходов, свидетельствуют о том, что распространенность БА, в т. ч. ТБА, в несколько раз превышает показатели официальной статистики. Так, по данным *А.В.Емельянова и соавт.* (2012), распространенность БА в Санкт-Петербурге среди взрослого населения в 2000–2001 гг. составляла 7,6 % [15], а в Москве, по данным *Г.Б.Федосеева и соавт.* (2006), – 13 % [16], что значительно выше официальных данных. Основными причинами расхождения считаются существенные отличия условий проведения клинических исследований от реальной практики, ошибочная диагностика, нежелание ухудшить отчетные показатели заболеваемости, а в педиатрии – возможное негативное отношение родителей ребенка к постановке диагноза БА и связанные с этим последствия (необходимость госпитализации, обследования) [10, 17]. Кроме того, данные официальной статистики базируются на показателях, полученных по обращаемости пациентов в лечебные учреждения, при этом постановка диагноза БА запаздывает у многих пациентов на 4–5 лет [10].

Большинство больных, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в виде монопрепаратов или в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и при условии соблюдения оптимальной приверженности терапии и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль над заболеванием [7].

Контроль над БА рассматривается как главная цель терапии этого заболевания и одновременно –

как важнейший маркер качества оказания медицинской помощи [1]. Результаты первых исследований по контролю над БА, проведенных в США и Европе более 10 лет назад, свидетельствовали о том, что лишь у 5 % пациентов течение БА было контролируемым. По данным более поздних исследований показано, что благодаря изменениям в характере и объеме фармакотерапии БА доля больных с контролируемым течением этого заболевания увеличилась до 42–49 % [18–21].

Однако в общей структуре заболевания 5–10 % [7] пациентов остаются рефрактерными к стандартной терапии или достигают контроля над заболеванием только при применении высоких доз иГКС в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и / или оральными ГКС (оГКС)), при этом диагноз БА у таких больных подтвержден и они компенсированы по сопутствующей патологии [1]. Такие лица относятся к категории страдающих ТБА. Под ТБА понимается БА, при которой требуется лечение, соответствующее ступеням 4–5 терапии по классификации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*), т. е. высоких доз иГКС / ДДБА, тиотропия, таргетной терапии и / или оГКС, для того чтобы сохранить контроль (ступень 5), или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [22, 23]. Как правило, у больных ТБА отмечается высокая частота обострений, они часто внепланово обращаются за медицинской помощью, в т. ч. неотложной, госпитализируются и составляют группу повышенного риска летального исхода [22].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (2017) и GINA (2018), под **неконтролируемой БА** понимается невыполнение критериев контроля над заболеванием у пациентов, получающих базисную терапию [1, 24].

Основу диагноза неконтролируемой БА составляет наличие у пациента 3–4 признаков из приведенных в табл. 1 в течение последних 4 нед.

Важным условием верификации ТБА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции. В то же время необходимо подчеркнуть, что не все пациенты с неконтролируемой

**Таблица 1**  
**Уровни контроля над бронхиальной астмой [1]**  
**Table 1**  
**Levels of asthma control [1]**

За последние 4 нед. у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы БА > 2 раз в неделю	Да	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
	Нет			
Ночные пробуждения из-за БА	Да			
	Нет			
Применение препаратов, облегчающих симптомы БА (купирование симптомов), > 2 раз в неделю	Да			
	Нет			
Наличие любого ограничения активности из-за БА	Да			
	Нет			

Примечание: БА – бронхиальная астма.

БА характеризуются тяжелым течением заболевания [11, 23].

В 2014 г. опубликовано консенсусное определение ТБА, в котором приведено различие между **неконтролируемой** (*difficult-to-treat severe asthma*) БА и ТБА (табл. 2) [25]. К группе больных **неконтролируемой** БА относятся пациенты с факторами риска, препятствующими достижению контроля, такими как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, проблемы низкой приверженности терапии, несоответствующее или неправильное использование лекарств (включая ошибки использования ингаляторов и некорректную технику ингаляции), сохраняющийся контакт с аллергенами у больных аллергической БА [7, 26]. Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА; термин ТБА используется для описания **резистентной к терапии ТБА** (*treatment-resistant severe asthma*), которая характеризуется невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов (рефрактерная БА) или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение оГКС (ГКС-зависимая БА) [11]. При рефрактерной ТБА в дыхательных путях, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые структурные изменения (в результате восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление), называемые ремоделированием бронхов, которые включают в себя бокаловидноклеточную гиперплазию желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз [27].

В настоящее время не существует валидизированных тестов для оценки чувствительности к ГКС, однако установлено, что чувствительность к ГКС

может снижаться на фоне ожирения и табакокурения, а исключение этих факторов способно повысить ответ на терапию ГКС [7].

Современные представления о ТБА во многом основываются на результатах международных исследований, выполненных в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, SARP II, SARP III и др.), по результатам которых продемонстрирована гетерогенность этого заболевания. Оказалось, что среди пациентов преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых часто наблюдается малообратимая обструкция дыхательных путей. У больных чаще встречается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, пневмонии и др.) [28]. В случае неконтролируемой ТБА существенно снижается качество жизни пациентов.

По разным данным, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20 % случаев [18, 29, 30]; у подростков – до 30 % [31], у детей – около 10 % [32]. Согласно результатам исследования компании GfK (Россия), в котором оценивалось поведение врачей при лечении пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких, в котором участвовали терапевты ( $n = 80$ ), пульмонологи ( $n = 80$ ), аллергологи ( $n = 80$ ) из 8 крупных городов РФ, включая Москву и Санкт-Петербург, в структуре первичных больных БА, обратившихся за помощью к пульмонологам и аллергологам, доля пациентов с ТБА составляет 20 и 14 % соответственно [29].

По данным 3 крупных исследований, около 50 % больных БА не достигают контроля над течением болезни: в США – 40 % [33], во Франции, Германии, Италии, Испании и Англии – > 50 % [34], в Австралии – 46 %, при этом у 23 % контроль над течением болезни отсутствует [35]. В исследовании MAGIC показано, что частота случаев неконтролируемой БА увеличивается по мере возрастания сту-

**Таблица 2**  
**Критерии определения неконтролируемой и резистентной к терапии бронхиальной астмы**  
**Table 2**  
**Criteria of difficult-to-control and treatment-resistant asthma**

Резистентная к терапии БА [25]	Трудная для лечения БА [1]
<p><b>Невозможность достижения контроля над заболеванием во время терапии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>высокими дозами иГКС в сочетании с как минимум 1 дополнительным контролирующим препаратом (ДДБА, монтелукаст, теофиллин) + и / или</li> <li>оГКС &gt; 6 мес. в год</li> </ul>	<p><b>Отсутствие контроля над заболеванием, несмотря на высокий объем терапии вследствие:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>плохого комплаенса</li> <li>психосоциальных факторов</li> <li>постоянной экспозиции с аллергенами, триггерами</li> </ul>
<p><b>Наличие во время терапии как минимум одного из следующих факторов:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>плохой контроль над симптомами: АСТ &lt; 20 или АСQ &gt; 1,5 балла</li> <li>частые тяжелые обострения БА (как минимум 2 обострения в последние 12 мес.)</li> <li>серьезные обострения (как минимум 1 госпитализация или искусственная вентиляция легких в последние 12 мес.)</li> <li>ограничение бронхиальной проходимости: ОФV<sub>1</sub> &lt; 80 %<sub>доп.</sub> (если ОФV<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ниже нормы)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>нелеченных сопутствующих заболеваний</li> </ul>

Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; оГКС – оральные глюкокортикостероиды; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; АСQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над симптомами бронхиальной астмы; ОФV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

пеней терапии, т. е. тяжести болезни [36]. Считается, что 10,4 случая на 10 тыс. населения приходится на пациентов с БА, страдающих рефрактерной ТБА [37].

Опубликованные показатели контроля над ТБА в РФ значительно отличаются от таковых в странах ЕС и США и разнятся между исследованиями. В первом национальном многоцентровом исследовании ТБА НАБАТ (7 городов РФ; 2004) установлено отсутствие контроля над БА у всех пациентов ( $n = 515$ ) в начале исследования и достижение хорошего контроля над заболеванием у  $> 80\%$  больных после терапии иГКС / ДДБА [38].

Несколько позже, в 2011 г., в рамках российского многоцентрового ретроспективного открытого исследования НИКА ( $n = 1\ 000$ ; 26 амбулаторных лечебных учреждений; 12 городов РФ) проводился однократный опрос больных БА и врачей в условиях поликлинической практики. Установлено, что в целом контролируемая БА отмечалась у  $23\%$  больных, частичный контроль и неконтролируемое течение заболевания – у  $35$  и  $42\%$  соответственно. Кроме того, показано, что доля больных неконтролируемой БА прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания: неконтролируемое течение наблюдалось у  $23$ ,  $41$  и  $65\%$  лиц с БА легкой и средней степени тяжести и ТБА соответственно [18]. Полученные в этом исследовании результаты свидетельствуют о значительном росте доли пациентов с контролируемой формой БА по сравнению с 2005 г. [17], что позволило констатировать, что в последние годы контроль над симптомами БА в РФ сопоставим с таковым в развитых западных странах. По данным *Н.И.Ильиной* (2014), в России зарегистрировано  $41,75\%$  случаев персистирующей ТБА,  $19,16\%$  – среднетяжелой,  $15,36\%$  – легкой персистирующей и  $23,73\%$  – интермиттирующей БА [39].

Однако по данным *Г.Р.Сергеевой и соавт.* (2015), полученным в когортном одномоментном исследовании с участием амбулаторных пациентов ( $n = 119$ ), направленных на консультацию терапевтами и врачами общей практики, у  $82\%$  больных ТБА отмечалось неконтролируемое течение заболевания, только у  $8$  и  $10\%$  был достигнут полный и частичный контроль соответственно [40]. Таким образом, очевидно, что статистика контроля над БА в России сильно колеблется.

Необходимо отметить, что при лечении лиц с неконтролируемой ТБА требуются значительные расходы, на долю которых приходится  $> 80\%$  от затраченных на терапию БА ресурсов здравоохранения [40, 41]. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, росту непрямым затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидностью и летальностью [39]. Поэтому одной из важнейших задач является улучшение диагностики ТБА с целью выбора оптимальной стратегии терапии, которая позволит достичь контроля над БА у большего числа пациентов. Под термином «общий контроль» понимается снижение потенци-

ального риска, обусловленного ухудшением состояния, развитием обострений и прогрессированием заболевания [42].

Безусловно, объективная оценка и анализ основных эпидемиологических показателей заболеваемости БА становятся возможными только при наличии единой современной системы учета пациентов, поэтому актуальной задачей является ведение национального регистра больных ТБА. Важными предпосылками для разработки и ведения этого регистра являются существенное расхождение показателей заболеваемости между реальными цифрами и официальными данными, широкая распространенность заболевания и его медико-социальная значимость. Кроме того, с помощью регистра появится возможность оценки потребности в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения, будет упрощено формирование отчетов для Министерства здравоохранения Российской Федерации по оценке качества медицинской помощи и состояния медицинской службы региона, а данные по эпидемиологии, диагностике и терапии БА будут более объективными не только в конкретном лечебно-профилактическом учреждении / регионе, но и в России в целом.

## Фенотипы / эндотипы и биомаркеры бронхиальной астмы в клинической практике

### Фенотипы бронхиальной астмы

ТБА, как и любая БА, неоднородна [43]. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике. Под фенотипами БА понимаются узнаваемые кластеры демографических, клинических и / или патофизиологических характеристик БА, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [44]. Согласно *GINA Report* (2018), выделяются 5 следующих фенотипов БА [1]:

- **аллергическая БА** часто начинается в детстве и связана с прошлой и / или семейной историей аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, аллергия на продукты питания или лекарственные средства. При обследовании индуцированной мокроты этих пациентов до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА обычно хорошо реагируют на лечение иГКС;
- **неаллергическая БА** встречается у взрослых и не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической БА могут не отвечать на терапию иГКС;
- **БА с поздним дебютом.** У некоторых пациентов, особенно женщин, БА развивается впервые уже во взрослом возрасте. У таких больных аллергия

чаще отсутствует; им, как правило, требуются более высокие дозы иГКС либо они являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии;

- **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей.** У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА наблюдается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- **БА у больных с ожирением.** У пациентов с ожирением и БА часто отмечаются выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением [1].

Фенотипирование позволяет распределять больных по подгруппам с учетом клинических данных, функциональных показателей и триггерных факторов, прогнозировать эффективность лечения, динамику развития заболевания, а также проводить персонализированную таргетную терапию и профилактику БА [44, 45]. Основной целью фенотипирования является облегчение выбора наиболее эффективной терапии, особенно у больных с неконтролируемой БА, при этом фенотипирование не включает патофизиологические механизмы развития БА [45].

Со временем фенотип БА может меняться. По результатам исследования временной стабильности фенотипов БА у взрослых ( $n = 3\,320$ ) *A. Boudier et al.* (2013) через 10 лет наблюдения сделан вывод, что фенотип сохранился у 54–88 % участников исследования [46]. При этом отмечено, что неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у больных с неаллергическим фенотипом БА. На фенотип могут влиять факторы окружающей среды, аллергены, сезонные изменения, экологические факторы, инфекция органов дыхания, терапия иГКС [47].

### Эндотипы бронхиальной астмы

Выявление патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или т. н. эндотипов БА – насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно ТБА. Согласно определению *G.P. Anderson*, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [48]. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, т. к. эндотип – это молекулярная основа фенотипов.

В зависимости от иммунологической характеристики воспаления в бронхах различаются Т2-эндотип и не-Т2-эндотип БА. Отмечено, что большая часть пациентов с ТБА относится к Т2-эндотипу [49].

Т2-эндотип БА обусловлен доминированием Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активностью врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2-клеток, участвующих в развитии как неаллергической, так и аллергической БА [50]. Как Th2-, так и ILC2-клетки продуцируют интерлейкин (IL)-5, обуславливающий формирование неконтролируемого эозинофильного воспаления в нижних дыхательных путях. IL-5 и другие цитокины (IL-4, IL-13), вырабатываемые Th-2,

участвуют в запуске иммуноглобулин (Ig) Е-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки [24].

Не-Т2-эндотип БА остается менее определенным и ассоциирован с нейтрофильным или малогранулоцитарным типом воспаления, реализуемым через Th-1 и Th-17 лимфоциты [24].

ТБА включает ряд патофизиологических фенотипов [11]:

- **эозинофильный** (эозинофилы мокроты  $\geq 3$  % [51]; преимущественно при Т2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);
- **нейтрофильный** (нейтрофилы мокроты  $> 61$  % [52],  $\geq 76$  % [53]; при не-Т2-эндотипе);
- **смешанный** (эозинофилы мокроты  $\geq 3$  % [51]; нейтрофилы мокроты  $> 61$  % [52] и  $\geq 76$  % [51]);
- **малогранулоцитарный** (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [52, 53].

Выделение фенотипов / эндотипов способствует лучшему пониманию сущности заболевания и целесообразно для разработки индивидуального подхода к терапии [53]. Однако следует отметить, что в настоящее время не существует единой точки зрения на критерии выделения фенотипов, что обусловлено, в первую очередь, отсутствием специфических для большинства фенотипов биомаркеров. Единственным объективным критерием является наличие или отсутствие эозинофилии [54].

Термином «эозинофильная БА» (ЭБА) описывается эндотип БА, который характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в биоптатах бронхов или мокроты, несмотря на систематическое применение адекватных доз иГКС [55]. Эозинофильный эндотип БА наиболее типичен для пациентов с поздним дебютом заболевания в сравнении с БА, начинающейся в детстве [56]. Средний возраст дебюта ЭБА составляет 25–35 лет [57–59], в то время как во взрослом возрасте БА чаще встречается у женщин [37]; ЭБА не ассоциирована с полом [57, 59].

Избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей является одной из ключевых причин неконтролируемого течения ТБА [60].

По данным Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (2015),  $> 25$  % случаев ТБА относятся к поздней ЭБА. ЭБА характеризуется постоянным присутствием эозинофилов в бронхиальном биоптате и индуцированной мокроте, несмотря на высокие дозы иГКС, а уровни эозинофилов и цистеиновых лейкотриенов выше, чем при тяжелой аллергии [61]. По данным *S. Wenzel* (2005), примерно у 50 % пациентов с ТБА (как при раннем, так и при позднем дебюте) отмечается персистирующая эозинофилия [62]. Среди пациентов с неконтролируемой ТБА частота эозинофильного фенотипа воспаления достигает более высоких значений. Так, по данным Бельгийского регистра больных ТБА, в 55 % случаев выявляется эозинофильный тип воспаления дыхательных путей (уровень эозинофилов  $\geq 3$  %) [51].

В первом длительном 5-летнем исследовании [59] у 14 (32 %) из 44 пациентов с ТБА выявлена эозинофилия мокроты (ЭМ) ( $\geq 2\%$ ), которая сохранялась на протяжении всех 5 лет наблюдения у большинства участников. Экстраполируя эти цифры на всю популяцию больных БА, можно предположить, что около 5 % всех больных БА (с поздним дебютом) имеют ТБА с эозинофильным фенотипом [37, 55].

*De Groot J. et al.* (2016) охарактеризован клинический профиль взрослых пациентов с эозинофильным фенотипом ( $n = 130$ ); при этом отмечено, что большинство из них – лица мужского пола, страдающие от более частых обострений заболевания, несмотря на использование больших доз иГКС по сравнению с неэозинофильным фенотипом БА ( $n = 361$ ). Кроме того, отличительными признаками этого фенотипа является более высокий уровень общего IgE без дополнительной сенсибилизации к общим ингаляционным аллергенам, более серьезные нарушения функции легких, часто выявляются фиксированная бронхиальная обструкция, воздушные ловушки, назальный полипоз и аномалии синусов [63].

При эозинофильном фенотипе БА (как аллергической, так и неаллергической формы) наблюдается повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови. У больных БА, не получавших иГКС, признаком ЭБА считается количество эозинофилов, превышающее 3 % от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [63].

Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа БА считается определение эозинофилов в мокроте [55]. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью ( $> 80\%$ ) и специфичностью (95 %) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА. Однако получение индуцированной мокроты – технически трудоемкий процесс, недоступный в условиях рутинной клинической практики (требуются специально оснащенные лаборатории и обученный персонал) [64, 65]. Поэтому для выявления эозинофильного фенотипа БА часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. При этом пороговым значением содержания эозинофилов считается персистирующая эозинофилия крови  $\geq 300$  клеток / мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной ТБА [56, 66].

Степень предикативности метода определения эозинофилов периферической крови (ЭПК) изучена в рамках метаанализа, с помощью которого была оценена возможность применения альтернативных неинвазивных диагностических критериев (в т. ч. ЭПК, выдыхаемая фракция оксида азота (FeNO) и сывороточного IgE) для диагностики ЭБА [67]. Показано, что оценка содержания ЭПК, FeNO и IgE характеризуется невысокой диагностической точностью, а использование в качестве отдельных суррогатных маркеров для прогнозирования эозинофи-

лии дыхательных путей у пациентов с БА приводит к росту числа ложноположительных и отрицательных результатов [67].

В недавнем исследовании [68] показано, что у курящих и некурящих пациентов с БА зрелого возраста диагностическая точность ЭПК и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов. 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 [68]. Поэтому в обычной практике **эозинофилия крови** может рассматриваться как **суррогатный маркер** для выявления эозинофилии дыхательных путей у пациентов с БА зрелого возраста [55, 69, 70].

Количество эозинофилов может быть использовано в качестве маркера адекватности проводимой противовоспалительной терапии. Установлено, что в случае коррекции объема терапии противовоспалительными средствами на основании показателей содержания ЭМ значительно сократилось число тяжелых обострений БА и госпитализаций по этому поводу по сравнению со стандартной терапией (на основании рекомендаций Британского торакального общества). Следует отметить, что при этом дозы иГКС и оГКС в группах больных, получавших лечение, базирующееся на 2 разных подходах (с коррекцией на основании ЭМ и без таковой), статистически значимо не различались [71].

На важную роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА указывают результаты многочисленных исследований. Рост количества эозинофилов (в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, или в слизистой бронхов) связан с неадекватным контролем над симптомами БА [56] и у многих пациентов является патогномичным признаком неконтролируемой ТБА. Увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях и периферической крови ассоциируется с увеличением частоты обострений заболевания, тяжелым бременем симптомов и нарушением функции легких – выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями ОФВ<sub>1</sub> и РС20 метахолина; ЭМ часто положительно коррелирует с уровнем FeNO [72]. Напротив, поддержание низкого числа эозинофилов сопровождается меньшим числом обострений и госпитализаций. Основным фактором пролиферации, созревания, активации и выживаемости эозинофилов служит IL-5.

Результаты исследований [60, 73] свидетельствуют о том, что одним из патогенетически оправданных направлений терапии у больных с эозинофильным фенотипом БА является подавление активности эозинофилов, провоспалительный потенциал которых реализуется через IL-5-зависимый путь.

При аллергической (атопической) БА одним из ключевых участников провоспалительного каскада

является IgE. Аллерген-специфические IgE фиксируются на высокоаффинных (FcεR1) рецепторах, экспрессированных на тучных клетках слизистой дыхательных путей, приводя к сенсibilизации, и обуславливая в конечном итоге весь спектр воспалительных изменений в нижних дыхательных путях, включая бронхиальную гиперреактивность и ремоделирование [22]. На аллергическую IgE-обусловленную БА приходится > 80 % всех случаев БА у детей и > 50 % – у взрослых, пациенты с фенотипом атопической ТБА составляют 40–50 % всех больных ТБА. Концентрация IgE в сыворотке крови у здоровых лиц колеблется в пределах 1–180 МЕ / мл (обычно – ≤ 100 МЕ / мл) [43].

Среди больных ЭБА доля лиц с повышенным уровнем IgE (300–1 000 МЕ / мл) и количеством эозинофилов в крови ≥ 300 клеток / мкл составляет, по расчетным данным, 24 %. По сравнению с другими фенотипами заболевания в случае позднего начала ЭБА обычно реже наблюдается аллергия [56, 74]. У лиц с ЭБА, как правило, отсутствует сенсibilизация к типичным аллергенам [57], у многих повышен уровень IgE, что может быть связано с действием скрытых аллергенов, таких как суперантиген *Staphylococcus aureus* [75, 76].

Для идентификации атопической и эозинофильной форм ТБА можно использовать алгоритм, предложенный E.Zervas et al. (2018) [77]. В табл. 3 приведены особенности клинического течения и биомаркеры эозинофильной и аллергической (атопической) ТБА. Преобладание признаков, перечисленных в соответствующих столбцах, свидетельствует об атопической (столбец А) или эозинофильной (столбец В) ТБА. При наличии облигатных признаков обоих эндотипов ТБА, вероятнее всего, следует думать о наличии синдрома перекрытия (*overlap-syndrome*) эозинофильной / атопической ТБА. По данным клинических исследований, доля таких пациентов может достигать 50 % [77].

По данным недавно опубликованного метаанализа установлено, что частота сенсibilизации к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* у больных БА значимо выше, чем в группе контроля, и она несколько увеличивается в соответствии с возрастом и тяжестью БА [78].

По данным международных исследований, у 50–90 % пациентов с ТБА наблюдается повышенная чувствительность к ингаляционным аллергенам (клещам домашней пыли, эпидермальным пылевым аллергенам, спорам плесневых грибов и др.), обусловленная IgE. Например, частота сенсibilизации к плесневым грибам (*Cladosporium* и / или *Alternaria*) достоверно возрастает с увеличением тяжести БА. Сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* также связана с тяжестью БА [79]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных ТБА аллергия играет существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания [28].

Таким образом, можно заключить, что у значительной доли пациентов с ТБА наблюдается повышение уровня ЭПК, превышающее пороговые

значения для идентификации эозинофильного (≥ 300 кл / мкл) и атопического (IgE ≥ 300 МЕ / мл) фенотипов БА. Учитывая, что IgE отводится центральная роль в формировании и персистенции атопической БА, аллергического ринита и атопического дерматита, одной из эффективных стратегий терапии БА является направленная модуляция IgE-ответа: элиминация аллергена; иммунотерапия аллергенами и анти-IgE-терапия с помощью моноклональных антител. Другим перспективным направлением лечения таких пациентов можно считать применение анти-IL-5 моноклональных антител.

В европейском многоцентровом исследовании GA2LEN (*The Global Allergy and Asthma Network of Excellence*) с участием пациентов (*n* > 52 000) 18–75 лет из 12 стран установлено, что у пожилых людей (65–74 лет) распространенность БА значительно меньше по сравнению с лицами молодого возраста (15–24 лет), причем независимо от возраста наблюдалась сильная ассоциация БА с хроническим риносинуситом, особенно у лиц, страдающих аллергическим ринитом [81].

Эозинофильный фенотип ТБА обычно возникает у пациентов старше 20 лет, при этом дебюту заболевания могут предшествовать симптомы хронического риносинусита и носовых полипов [81], на фоне которых, как правило, нарушается обоняние, поэтому данный симптом может быть полезен для выявления полипоза носа при ЭБА [82]. Полипозный риносинусит часто сочетается с инфекционным фактором, непереносимостью салицилатов, сенсibilизацией к антигенам стафилококка и повышенным синтезом лейкотриенов. В связи с этим при данном фенотипе БА наблюдается более тяжелое, неконтролируемое течение, торпидное к традиционной базисной терапии иГКС, которое иногда осложня-

**Таблица 3**  
**Клинические особенности и биомаркеры, которые могут быть использованы для определения аллергического и эозинофильного T2-эндотипа тяжелой бронхиальной астмы [77]**

**Table 3**  
**Clinical features and biomarkers that could be used for identification of allergic and eosinophil T2-endotype of severe asthma [77]**

А (аллергическая ТБА)	В (эозинофильная ТБА)
Раннее начало	Позднее начало
SPT / RAST + клинически значимая аллергия*	Отрицательные SPT / RAST или без клинически значимой аллергии
IgE > 100 МЕ / мл	IgE < 100 МЕ / мл
Аллергический ринит	Полипоз носа
Высокий уровень FeNO (30–50 ppb)	Очень высокий уровень FeNO (> 50 ppb)
Эозинофилы крови < 300 клеток / мкл	Эозинофилы крови > 300 клеток / мкл

Примечание: БА – бронхиальная астма; SPT – кожная инъекционная проба; RAST – радиоаллергосорбционный тест; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; \* – обязательные характеристики для аллергической и / или эозинофильной бронхиальной астмы.

Note. \*, obligatory signs of allergic and/or eosinophilic bronchial asthma.

ется развитием вторичного иммунодефицитного состояния [83–85].

Распространенность БА, хронического риносинусита и аллергического ринита в странах ЕС сильно различается как между странами, так и между регионами. Наибольшее число пациентов с полипозом носа, риносинуситом и аллергическим ринитом, по данным *D.Jarvis et al.* (2012), зарегистрировано в Македонии, Германии и Норвегии [81]. По некоторым данным, около 24 % пациентов с ТБА имеют риносинусит. Также доступна более детальная информация по полипозу носа для больных ТБА с эозинофильным и неэозинофильным типом – 33,8 и 14,5 % соответственно [63].

## Подходы к терапии тяжелой бронхиальной астмы в настоящее время

### Традиционная ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Современными целями противоастматической терапии принято считать достижение и поддержание хорошего контроля над симптомами БА в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии [1, 23].

По обобщенным *D.Dusser et al.* (2007) данным, около 70 % больных БА получают поддерживающую противоастматическую терапию [86]. При этом косвенные данные свидетельствуют о том, что двойную терапию (иГКС / ДДБА) используют около 65 %, пациентов с БА, а на долю тройной терапии иГКС / ДДБА + длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) приходится 12 %. Для лечения ТБА применяются средние или высокие дозы иГКС совместно с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами / теофиллином [43], а предпочтительным выбором у взрослых считается комбинация низких доз иГКС / формотерола (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) или комбинация средних доз иГКС / ДДБА как поддерживающая терапия + короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) по потребности [23]. Однако по данным когортного исследования с участием амбулаторных пациентов ( $n = 119$ ), 74,7 % больных ТБА получают высокие дозы иГКС (суточная доза по беклометазона дипропионату составляет  $1\ 218 \pm 51$  мкг), из них 55,5 % – в комбинации с ДДБА, при этом у 82 % из них наблюдалось неконтролируемое течение заболевания, у 76 % – не полностью обратимая обструкция бронхов, а маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей, несмотря на терапию, выявлялись у 63 % больных ТБА [40].

Традиционно фармакотерапия БА строится на подборе оптимальных доз противовоспалительных средств (чаще всего – иГКС или их комбинации с ДДБА) с повышением дозы для достижения желае-

мого эффекта и снижением дозы – при достижении и поддержании контроля в течение достаточно длительного (3–6 мес.) времени (т. н. ступенчатая терапия) [54]. Согласно Клиническим рекомендациям по БА (2016), режим ступенчатой терапии (ступени 1–5) предполагает использование в качестве средств предпочтительной терапии на ступени 1 при эпизодических симптомах БА КДБА по потребности (возможно в комбинации с ипратропия бромидом), или фиксированной комбинации быстродействующего  $\beta_2$ -агониста и иГКС на ступени 2 предпочтительны низкие дозы иГКС, на ступени 3 – применение низких доз иГКС в комбинации с ДДБА.

**Лечение ТБА предполагает проведение терапии, соответствующей ступеням 4–5.** На ступени 4 в качестве предпочтительной терапии показаны средние или высокие дозы иГКС в комбинации с ДДБА, в качестве дополнительных средств могут быть добавлены тиотропий и комбинации высоких доз иГКС с антилейкотриеновыми лекарственными препаратами или теофиллином замедленного высвобождения. Анти-IgE препараты (омализумаб), анти-IL-5 препараты, тиотропий и оГКС являются дополнительными средствами, рекомендуемыми на ступени 5 терапии БА дополнительно к иГКС / ДДБА в средних или высоких дозах [10]. Такой подход ориентирован на типичного больного БА и, как правило, успешен в случае четкого выполнения соответствующих ступеням терапии предписаний. Вместе с тем по данным реальной практики и многочисленных клинических исследований показано, что почти у 50 % страдающих БА, несмотря на проводимую ступенчатую терапию, достичь удовлетворительного контроля над заболеванием не удается [19, 87, 88].

Несмотря на значительные успехи в лечении БА, достигнутые благодаря использованию высоких доз иГКС и их комбинаций с ДДБА, контроль над БА не удается достичь у 38–74 % больных даже на фоне постоянной поддерживающей терапии\*. При этом у 69 % больных ТБА с эозинофильным воспалением дыхательных путей установлено неконтролируемое течение заболевания [40, 89], а резистентность к терапии отмечается у 5–10 % больных, несмотря на применение сверхвысоких доз иГКС\*.

Одной из причин плохого контроля над ТБА считается низкая комплаентность терапии. В зависимости от тяжести течения БА, от 40 до 50 % пациентов не привержены проводимой терапии, при этом доля некомплаентных больных среди получающих высокие дозы иГКС составляет 20–40 %\* [40, 90]. Помимо недостаточной комплаентности пациентов и ошибок в использовании ингаляторов, весомой причиной неполного контроля над БА служит подход к лечению без учета механизмов воспаления, которые обуславливают особенности клинического течения БА. При этом недостаточно эффективный ответ на стандартную противовоспалительную противоастматическую терапию заставляет искать пути лечения с учетом фенотипа БА [40].

\* Куличенко Т.В. Возрастная динамика и современные методы лечения у детей и подростков: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

## Фенотип-обусловленная терапия тяжелой бронхиальной астмы

При современном ведении ТБА требуется глубокий анализ факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработка целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов и эндотипов болезни [24].

За последние 20 лет в области биологической терапии ТБА произошел прорыв – разработаны и внедрены препараты моноклональных анти-IgE-антител, например омализумаб, одобренный для применения в рутинной клинической практике в ряде стран; омализумаб успешно применяется в России [43]. Несколько позднее появились препараты моноклональных анти-IL-5 антител (реслизумаб, меполизумаб); моноклональных антител, блокирующих интерлейкиновые рецепторы, – анти-IL-5R $\alpha$  (бенрализумаб), анти-IL-4R $\alpha$  (дупилумаб); все они позволяют проводить лечение терапевтически резистентной ТБА более целенаправленно и эффективно [22].

Успешное применение таргетных препаратов моноклональных антител возможно только при идентификации фенотипа ТБА, которая включает определение уровня ЭПК до их назначения (при возможности – ЭМ), а также оценку общего IgE (при возможности – FeNO). В долгосрочной перспективе потенциально полезной может быть оценка активности периостина и дипептидилпептидазы 4-го типа [11].

Фенотип-обусловленная терапия ТБА предполагает использование анти-IgE-терапии – при атопической ТБА (с подтвержденной связью между экспозицией круглогодичных аллергенов и развитием симптомов БА), иГКС – при эозинофильной БА, комбинации иГКС с ДДБА – при неэозинофильной БА [24]; анти-IL-5 терапии – при ТБА с эозинофильным фенотипом без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов / обострений БА без выраженного повышения IgE (< 400–500 МЕ / мл) [11].

В настоящее время в России зарегистрированы 3 иммунобиологических препарата, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА, – омализумаб, реслизумаб и меполизумаб.

### Клиническая эффективность таргетных препаратов

Омализумаб (Ксолар®) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE. Связываясь со свободным IgE, уменьшая экспрессию высокоаффинных рецепторов на воспалительных клетках и снижая число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, омализумаб оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Доказательства эффективности омализумаба в лечении пациентов с аллергической БА приведены в клинических исследованиях и систематических обзорах [91, 92], по результатам которых продемонстрировано, что включение в схему терапии пациентов с умеренной и ТБА омализумаба

сопровождается значимым снижением обострений БА, увеличением числа больных, у которых можно снизить дозу или отменить ГКС, редуцировать потребность в КДБА и улучшить контроль над БА. При терапии омализумабом значимо повышается качество жизни пациентов, снижается частота обращений за медицинской помощью [93]. Продемонстрирована эффективность добавления омализумаба к терапии высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА у лиц с аллергической ТБА [94], показан спарринговый эффект препарата с оГКС [95]. В России омализумаб разрешен к применению у детей с 6 лет; у подростков и взрослых омализумаб используется для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением иГКС.

Реслизумаб (Синкейро®) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k) высокоаффинное к IL-5, разработанное для лечения пациентов с ТБА эозинофильного фенотипа, не контролируемой высокими дозами иГКС / ДДБА. В данный момент реслизумаб разрешен к применению в США и ряде стран ЕС. В России реслизумаб зарегистрирован в 2017 г., основой для его одобрения явились результаты клинических исследований, согласно которым у пациентов с эозинофильной ТБА, принимавших реслизумаб, отмечено снижение частоты клинических обострений до 59 %, а тяжелых обострений, при которых требуется применение оГКС, – на 57 % [60].

Таким образом, назначение таргетной биологической терапии является крайне важным моментом для больных ТБА, симптомы которой не контролируются адекватно на фоне терапии средними / высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА или высокими дозами иГКС в комбинации с АЛР / пролонгированным теофилином  $\pm$  тиотропия бромид на регулярной основе  $\pm$  оГКС > 50 % времени предыдущего года. Это позволяет значимо повысить эффективность лечения и достичь контроля над заболеванием. В то же время в связи с появлением большого количества таргетных препаратов, а также выходом новой редакции согласительного документа GINA (2018), необходима разработка новых рекомендаций по ТБА и / или пересмотр действующей редакции по лечению БА с целью введения информации об алгоритмах диагностики ТБА и выбора таргетной терапии.

Согласно GINA (2018) [1], как и в предыдущих редакциях, лечение ТБА предполагает проведение терапии, соответствующей ступеням 4–5 (табл. 4).

**На ступени 4 терапии** необходимо применение  $\geq 2$  препаратов для поддерживающей терапии + препараты для купирования симптомов ТБА по необходимости. Предпочтительной терапией на ступени 4 (взрослые / подростки) является комбинация низких доз иГКС / формотерол в качестве поддерживающих средств и для купирования симптомов или комбинация средних / высоких доз иГКС / ДДБА + КДБА при необходимости.

У взрослых и подростков с БА с более чем одним обострением за предшествующий год комбинация низких доз иГКС / формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) является более эффективной для уменьшения обострений, чем поддерживающая терапия иГКС / ДДБА в тех же дозах или лечение иГКС в более высоких дозах (уровень доказательности А).

К другим вариантам терапии ступени 4 отнесены тиотропий (ДДАХП) в виде аэрозольного ингалятора и комбинация высоких доз иГКС / ДДБА, которые могут быть использованы у взрослых и подростков. Увеличение дозы иГКС в комбинации иГКС / ДДБА обычно обеспечивает лишь небольшую дополнительную пользу (уровень доказательности А), кроме того, существует повышенный риск развития побочных эффектов, включая угнетение функции надпочечников. Другие варианты терапии, которые могут быть добавлены к терапии иГКС в средних или высоких дозах, менее эффективны, чем добавление ДДБА, и включают АЛР (уровень доказательности А) или низкие дозы теофиллина с замедленным высвобождением (уровень доказательности В).

**На ступени 5 рекомендуется** проведение высокоуровневой и / или дополнительной терапии. Предпочтительным считается направление пациентов с персистирующими симптомами или обострениями БА (несмотря на правильную технику применения ингалятора и хорошую приверженность лечению на ступени 4) к специалисту с опытом лечения ТБА (уровень доказательности D). На ступени 5 рассматриваются несколько вариантов лечения:

- добавление тиотропия (ДДАХП, 5 мкг 1 раз в день, жидкостный ингалятор Респимат®) у пациентов в возрасте не моложе 12 лет (тиотропий для терапии БА в РФ одобрен к применению у больных в возрасте не моложе 6 лет) с неконтролируемой ТБА на фоне применения иГКС / ДДБА (уровень доказательности А);
- дополнительная анти-IgE-терапия (омализумаб) — для пациентов в возрасте не моложе 6 лет с умеренной или аллергической ТБА, которая не контролируется при лечении на ступени 4 (уровень доказательности А);
- добавление анти-IL-5 препаратов (подкожно меполизумаб — для пациентов в возрасте не моложе 12 лет; внутривенно реслизумаб — для

**Таблица 4**  
**Ступенчатая терапия по GINA (2018) [1]**  
**Table 4**  
**Stepwise therapy of asthma according to GINA, 2018 [1]**

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<b>Предпочтительная терапия</b>				
	Низкие дозы иГКС	Низкие дозы иГКС / ДДБА**	Средние / высокие дозы иГКС / ДДБА	Рассмотреть дополнительную терапию: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тиотропий**</li> <li>• анти-IgE-антитела</li> <li>• анти-IL-5 антитела*</li> </ul>
<b>Другие варианты</b>				
Низкие дозы иГКС	Низкие дозы АЛР Низкие дозы теофиллина*	Средние / высокие дозы иГКС Низкие дозы иГКС + АЛР (или + теофиллин*)	Тиотропий* + средние / высокие дозы иГКС + АЛР (или + теофиллин*)	Добавить низкие дозы иГКС
<b>Купирование приступов</b>				
КДБА по потребности	КДБА по потребности или низкие дозы иГКС / формотерол***			
<b>Необходимо помнить:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предоставить возможность контролируемого обучения самопомощи (самоконтроль + письменный план действий + регулярный обзор)</li> <li>• Лечить модифицируемые факторы риска и сопутствующие заболевания, такие как курение, ожирение, тревожность</li> <li>• Предложить стратегии и методы нелекарственной терапии БА, например, физическая активность, снижение массы тела, избегание контакта с аллергенами (если возможно)</li> <li>• Рассмотреть возможность перехода на более высокую ступень терапии, если наблюдаются неконтролируемые симптомы, обострения или риски, однако сначала следует убедиться в правильности диагностики, техники применения ингалятора и приверженности терапии</li> <li>• Подумать о добавлении иммунотерапии (подъязычно) взрослым КДП-чувствительным пациентам с аллергическим ринитом, у которых развиваются обострения, несмотря на применение иГКС, при условии, что ожидаемый ОФВ<sub>1</sub> составит &gt; 70 %</li> <li>• Подумать о снижении ступени терапии, если симптомы контролируются в течение 3 мес. + низкий риск обострений. Прекращение применения иГКС не рекомендуется</li> </ul>				

Примечание: GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; КДП – клещи домашней пыли; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, оГКС – оральные глюкокортикостероиды; АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; КДБА – короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; \* – не использовать у детей моложе 12 лет; \*\* – для детей 6–11 лет предпочтительна ступень 3 терапии средними дозами иГКС; \*\*\* – использовать низкие дозы комбинации иГКС / формотерол для купирования симптомов у пациентов, которым в качестве поддерживающей терапии и средств для купирования симптомов назначались комбинации будесонид / формотерол или беклометазон / формотерол в низких дозах; # – тиотропий (аэрозольный ингалятор) – средство дополнительной терапии для пациентов с историей обострений (не показан детям моложе 12 лет).

Notes: \*, not applicable for children < 12 years of age; \*\*, therapy with medium doses of inhaled steroids according to Step 3 is preferable for children of 6 to 11 years old; \*\*\*, low-dose inhaled steroid/formoterol fixed combinations are recommended as the reliever therapy in patients for whom low-dose budesonide/formoterol or beclomethasone/formoterol combination was administered as maintenance and reliever therapy; #, tiotropium (aerosol inhaler) is recommended as additional therapy for patients with a history of exacerbations (is not applicable in children < 12 years of age).

лиц не моложе 18 лет) или лечение антагонистами рецепторов к IL-5; подкожно бенрализумаб — для больных в возрасте не моложе 12 лет) с тяжелой ЭБА, не контролируемой на ступени 4 терапии (уровень доказательности А);

- лечение, ориентированное на ЭМ: для пациентов с персистирующими симптомами и / или обострениями, несмотря на высокие дозы иГКС или иГКС / ДДБА, лечение может быть скорректировано на основе показателя ЭМ > 3 % в индуцированной мокроте. При ТБА эта стратегия приводит к уменьшению обострений и / или снижению доз иГКС (уровень доказательности А);
- дополнительное лечение — бронхиальная термопластика (немедикаментозный метод) может быть рассмотрено для некоторых взрослых пациентов с ТБА (уровень доказательности В). Доказательства метода ограничены, долгосрочные последствия по сравнению с контрольными пациентами неизвестны;
- добавление низких доз оГКС (эквивалентных ≤ 7,5 мг в сутки преднизолона) может быть эффективно у некоторых взрослых с ТБА (уровень доказательности D), но часто связано со значительными побочными эффектами (уровень доказательности В). Низкие дозы оГКС должны рассматриваться только для применения у взрослых с плохо контролируемыми симптомами и / или частыми обострениями ТБА, несмотря на правильную технику ингаляции и приверженность лечению на ступени 4 и после исключения других способствующих развитию факторов).

## Заключение

Таким образом, БА — это гетерогенное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. БА проявляется различными фенотипами, при этом требуются разные подходы к терапии.

Несмотря на весь арсенал терапии ТБА, включая применение высоких доз иГКС / ДДБА ± ДДАХП ± оГКС, течение ТБА остается неконтролируемым у > 50 % больных и сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов, ассоциированных с применением оГКС и высоких доз иГКС / ДДБА.

Почти в 50 % всех случаев ТБА имеет место атопический (IgE-обусловленный) или эозинофильный фенотип, терапия которых на ступени 5 может проводиться высокими дозами иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА + ДДАХП, омализумабом, анти-IL-5-антителами, при этом оГКС относятся к альтернативным методам терапии.

В России в условиях реальной клинической практики проводится в основном эмпирическое лечение ТБА, что требует выхода на таргетную терапию, предполагающую применение анти-IgE и анти-IL-5-биологических препаратов.

В связи с появлением на российском фармацевтическом рынке большого количества таргетных препаратов необходима разработка новых рекоменда-

ций по ТБА и / или пересмотр действующей редакции рекомендаций по лечению БА с целью введения информации об алгоритмах диагностики ТБА и выбора таргетной терапии.

## Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Авторы выражают искреннюю благодарность компании ООО «Сайнсфайлз» (Екатеринбург, Россия; <https://sciencefiles.ru>) за помощь в подготовке статьи к публикации. Компания «Сайнсфайлз» не несет ответственности за содержание представленной статьи.

## Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company. The “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

The authors express the sincere thanks to the Sciencefiles Company (Ekaterinburg, Russia; <https://sciencefiles.ru>) for the assistance in preparing this publication. The Sciencefiles Company is not responsible to the content of this article.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed June 26, 2018].
2. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
3. Coté J., Cartier A., Robichaud P. et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1509–1514. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154850.
4. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. DOI: 10.1159/000338998.
5. Puig-Junoy J., Pascual-Argenté N. Socioeconomic costs of asthma in the European Union, United States and Canada: A systematic review. *Rev. Esp. Salud. Publica.* 2017; 91: pii: e201703025.
6. Winer R.A., Qin X., Harrington T. et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey — United States, 2006 – 2008. *J. Asthma.* 2012; 49 (1): 16–22. DOI: 10.3109/02770903.2011.637594.
7. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. 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 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.

9. Авксентьева М.В., Ильина Н.И., Лазарева Н.Б., Омеляновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы. М.: Региональный благотворительный общественный фонд содействия деятельности в сфере пропаганды здорового образа жизни «Качество жизни»; 2010.
10. Чучалин А.Г., Архипов В.В., Астафьева Н.Г. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва: ОАО «Первая Образцовая типография»; 2012.
11. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14 (3): 5–18.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация Минздрава РФ. 2015. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> [Дата обращения 26.06.18].
13. GBD 2015. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
14. Global Initiative for Asthma. GINA Report 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://ginasthma.org/> [Accessed June 26, 2018].
15. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Коровина О.В., Собченко С.А. Современная терапия бронхиальной астмы. *Российский семейный врач*. 2012; 16 (2): 9–15.
16. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. *Бронхиальная астма*. СПб: Нордмедиздат; 2006.
17. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбиркота в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования. *Пульмонология*. 2006; (2): 60–66.
18. 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.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.16580200.
20. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S-E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
21. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 320–325. DOI: 10.1183/09031936.00039707.
22. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38.
23. Рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Дата обращения 26.06.18].
24. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11.
25. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. 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.
26. 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.
27. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009; (4): 64–68.
28. Емельянов А.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; (3): 16–18.
29. GfK. Изучение поведения врачей при лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 2018. Доступно на: [https://www.gfk.com/fileadmin/user\\_upload/dyna\\_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc](https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc) [Дата обращения 26.06.18].
30. Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова*. 2001; (1). Доступно на: <https://medi.ru/info/6513/> [Дата обращения 26.06.18].
31. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач*. 2015; (4): 20.
32. Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (6): 51–55.
33. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276
34. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
35. Reddel H.K., Sawyer S.M., Everett P.W. et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med. J. Aust.* 2015; 202 (9): 492–497. DOI: 10.5694/mja14.01564.
36. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
37. Hekking P.-P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
38. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. *Пульмонология*. 2004; (6): 68–77.
39. Ильина Н.И. Бронхиальная астма: современные возможности контроля. Эффективная фармакотерапия. 2014; 33: 28–29. Доступно на: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf> [Дата обращения 26.06.18].
40. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.

41. Novelli F., Latorre M., Vergura L. et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 123–129. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
42. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
43. Ненашева Н.М. Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; (29): 24–35.
44. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
45. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.
46. Boudier A., Curjuric I., Basagaña X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560. DOI: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
47. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology.* 2012; 17 (3): 461–466. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.
48. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
49. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
50. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
51. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. 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.
52. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
53. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал.* 2013; (1): 15–24.
54. Фассахов Р.С. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести. *Русский медицинский журнал.* 2017; 25 (3): 221–226.
55. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *Eur. Res. J. Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
56. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
58. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
59. van Veen I.H., Ten Brinke A., Gauw S.A. et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (3): 615–617. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
60. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотип. *Пульмонология.* 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528.
61. Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C. et al. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch. Bronconeumol.* (Engl. Ed.) 2015; 51 (5): 235–246. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007.
62. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181PP.
63. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
64. ten Brinke A., de Lange C., Zwinderman A.H. et al. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 749–753. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2009035.
65. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax.* 1992; 47 (1): 25–29. DOI: 10.1136/thx.47.1.25.
66. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
67. Korevaar D.A., Westerhof G.A., Wang J. et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (4): 290–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
68. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 688–696. DOI: 10.1183/09031936.00012415.
69. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
70. Zhang X.Y., Simpson J.L., Powell H. et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (9): 1137–1145. DOI: 10.1111/cea.12345.
71. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9347): 1715–1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
72. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00118014.
73. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
74. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult

- severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
75. Barnes P.J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (8): 1145–1151. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03298.x.
  76. Yoo H.S., Shin Y.S., Liu J.N. et al. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162 (4): 340–345. DOI: 10.1159/000353976.
  77. Zervas E., Samitas K., Papaioannou A.I. et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2018; 4 (1): pii: 00125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017.
  78. Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. Allergy.* 2013; 3 (2): 120–126. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.2.120.
  79. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7361): 411–414.
  80. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
  81. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012; 67 (1): 91–98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
  82. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23: 1–298.
  83. Костина Е.М., Молотилов Б.А. Комбинированный метод терапии бронхиальной астмы в сочетании с полипозом носа. *Практическая медицина.* 2016; 3 (95): 39–44.
  84. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
  85. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 913–921. DOI: 10.1067/mai.2003.1487.
  86. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
  87. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjperm.2014.9.
  88. Bobolea I.D., Melero C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypic approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. *Asthma. From CHILDHOOD ASTHMA to ACOS Phenotypes.* London: Intech Open; 2016: 115–135. DOI: 10.5772/62411.
  89. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. *Практическая пульмонология.* 2015; (4): 10–17.
  90. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами. *Качественная клиническая практика.* 2013; (1): 47–49.
  91. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
  92. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. 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. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
  93. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
  94. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
  95. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G., Chen C.W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 47. DOI: 10.1186/1710-1492-9-47.

Поступила 26.06.18

## References

1. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed June 26, 2018].
2. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
3. Coté J., Cartier A., Robichaud P. et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1509–1514. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154850.
4. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. DOI: 10.1159/000338998.
5. Puig-Junoy J., Pascual-Argenté N. Socioeconomic costs of asthma in the European Union, United States and Canada: A systematic review. *Rev. Esp. Salud. Publica.* 2017; 91: pii: e201703025.
6. Winer R.A., Qin X., Harrington T. et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey – United States, 2006 – 2008. *J. Asthma.* 2012; 49 (1): 16–22. DOI: 10.3109/02770903.2011.637594.
7. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. 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 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
9. Avksent'yeva M.V., Il'ina N.I., Lazareva N.B., Omel'yakovskiy V.V. Social and economic burden of bronchial asthma.

- ma and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. A Report 2008 – 2009. Moscow: The Regional Charity Foundation of Assistance in Healthy Lifestyle Promotion «Kachestvo zhizni»; 2010 (in Russian).
10. Chuchalin A.G., Arkhipov V.V., Astaf'yeva N.G. et al. Bronchial Asthma in Children. A Strategy for Treatment and Prevention. The National Program. Moscow: OAO «Pervaya Obraztsovaya tipografiya»; 2012 (in Russian).
  11. Il'ina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N. et al. An algorithm of phenotyping and a choice of target therapy for severe uncontrolled bronchial asthma with eosinophilic airway inflammation. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2017; 14 (3): 5–18 (in Russian).
  12. Healthcare Ministry of Russian Federation. Statistical information. 2015. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
  13. GBD 2015. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
  14. Global Initiative for Asthma. GINA Report 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://ginasthma.org/> [Accessed June 26, 2018].
  15. Emel'yanov A.V., Sergeeva G.R., Korovina O.V., Sobchenko S.A. Current therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2012; 16 (2): 9–15 (in Russian).
  16. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I. *Bronchial asthma*. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2006 (in Russian).
  17. Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Gavrishina E.V. Efficacy of Symbicort in the real clinical practice: results of a Russian national study. *Pul'monologiya*. 2006; (2): 60–66 (in Russian).
  18. Arkhipov V.V., Grigor'yeva E.V., Gavrishina E.V. The control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multicenter observational study. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
  19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.1658.0200.
  20. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S-E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
  21. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Sub-optimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 320–325. DOI: 10.1183/09031936.00039707.
  22. Nenasheva N.M. Biological therapy of bronchial asthma: the present and the future. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38 (in Russian).
  23. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow: *Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo*; 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
  24. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (2): 2–11 (in Russian).
  25. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. 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.
  26. 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.
  27. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. et al. Morphological markers of bronchial mucosa remodeling in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2009; (4): 64–68 (in Russian).
  28. Emel'yanov A.V. Severe bronchial asthma. *Astma i allergiya*. 2013; (3): 16–18 (in Russian).
  29. GfK. Studying the physician's behavior while treating patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2018. Available at: [https://www.gfk.com/fileadmin/user\\_upload/dyna\\_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc](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 June 26, 2018] (in Russian).
  30. Kharitons M.A., Ramazanova K.A. Current approaches to treatment of bronchial asthma. *Terra Medika Nova*. 2001; (1). Available at: <https://medi.ru/info/6513/> [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
  31. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. Clinical phenotypes of bronchial asthma in adolescents: difficulties of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2015; (4): 20 (in Russian).
  32. Kulichenko T.V. Omalizumab: indications for administration in children with bronchial asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2007; 4 (6): 51–55 (in Russian).
  33. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276
  34. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
  35. Reddel H.K., Sawyer S.M., Everett P.W. et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med. J. Aust.* 2015; 202 (9): 492–497. DOI: 10.5694/mja14.01564.
  36. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
  37. Hekking P.-P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
  38. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I. et al. The basic therapy of bronchial asthma in adults. Findings of NABAT national study. *Pul'monologiya*. 2004; (6): 68–77 (in Russian).
  39. Il'ina N.I. Bronchial asthma: modern abilities to achieve the control. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 33: 28–29. Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf> [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
  40. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe bronchial asthma: patients' characteristics in the real clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
  41. Novelli F., Latorre M., Vergura L. et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 123–129. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
  42. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.

43. Nenasheva N.M. Omalizumab in the therapy of severe bronchial asthma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; (29): 24–35 (in Russian).
44. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
45. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. Seeking the truth: what is bronchial asthma? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18 (in Russian).
46. Boudier A., Curjuric I., Basagaña X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (5): 550–560. DOI: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
47. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012; 17 (3): 461–466. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.
48. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
49. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med*. 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
50. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
51. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. 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.
52. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
53. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical signs to a choice of treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013; (1): 15–24 (in Russian).
54. Fassahov R.S. Current pharmacotherapy of bronchial asthma: priorities for achieving control independently of asthma severity. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25 (3): 221–226 (in Russian).
55. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *Eur. Res. J. Open Res*. 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
56. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
58. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
59. van Veen I.H., Ten Brinke A., Gauw S.A. et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124 (3): 615–617. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
60. Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V. et al. Reslizumab in the therapy of severe eosinophilic bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528 (in Russian).
61. Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C. et al. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch. Bronconeumol.* (Engl. Ed.) 2015; 51 (5): 235–246. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007.
62. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181PP.
63. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *Eur. Res. J. Open Res*. 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
64. ten Brinke A., de Lange C., Zwinderman A.H. et al. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (5): 749–753. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2009035.
65. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47 (1): 25–29. DOI: 10.1136/thx.47.1.25.
66. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
67. Korevaar D.A., Westerhof G.A., Wang J. et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3 (4): 290–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
68. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J*. 2015; 46 (3): 688–696. DOI: 10.1183/09031936.00012415.
69. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
70. Zhang X.Y., Simpson J.L., Powell H. et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (9): 1137–1145. DOI: 10.1111/cea.12345.
71. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9347): 1715–1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
72. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00118014.
73. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
74. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med*. 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
75. Barnes P.J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (8): 1145–1151. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03298.x.
76. Yoo H.S., Shin Y.S., Liu J.N. et al. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2013; 162 (4): 340–345. DOI: 10.1159/000353976.
77. Zervas E., Samitas K., Papaioannou A.I. et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma.

- ma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2018; 4 (1): pii: 00125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017.
78. Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. Allergy.* 2013; 3 (2): 120–126. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.2.120.
79. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7361): 411–414.
80. Chippes B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
81. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012; 67 (1): 91–98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
82. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23: 1–298.
83. Kostina E.M., Molotilov B.A. Combined therapy in patients with bronchial asthma and nasal polyps. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; 3 (95): 39–44 (in Russian).
84. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
85. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 913–921. DOI: 10.1067/mai.2003.1487.
86. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
87. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
88. Bobolea I.D., Melero C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. *Asthma. From CHILDHOOD ASTHMA to ACOS Phenotypes.* London: Intech Open; 2016: 115–135. DOI: 10.5772/62411.
89. Kolbin A.S., Frolov M.Yu., Galankin T.L. A pharmaco-economic analysis of therapy of severe uncontrolled asthma in Russia. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (4): 10–17 (in Russian).
90. Rudakova A.V. Pharmaco-economic aspects of maintenance therapy with inhaled steroids in bronchial asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2013; (1): 47–49 (in Russian).
91. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
92. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. 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. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
93. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
94. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
95. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G., Chen C.W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 47. DOI: 10.1186/1710-1492-9-47.

Received June 26, 2018