

Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии

О.В.Казмерчук^{1,2}, , Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Целью работы явилось изучение клинико-функциональных параметров больных бронхиальной астмой (БА) тяжелого течения (ТБА) для оптимизации лекарственной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 45$: 34 (75 %) женщины, 11 (25 %) мужчин; медиана возраста — 56 (30; 70) лет) с диагнозом ТБА. У 37 (82 %) респондентов регистрировался аллергический фенотип БА, у 8 (18 %) — неаллергическая БА. В структуре коморбидной патологии наиболее часто (56 %) наблюдался аллергический ринит, у $1/3$ обследуемых встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, хронический полипозный риносинусит установлен у 20 (44 %) пациентов. **Результаты.** У всех больных ТБА, включенных в исследование, был установлен хотя бы 1 маркер Т2-воспаления. До назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) пациенты ежедневно испытывали частые приступы удушья, определялась высокая потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА). Ни у одного больного не регистрировался контроль над симптомами БА. Через 4 мес. показатели контроля улучшились — оценка результатов теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ) составила 22 (20; 25) балла. Обращают на себя внимание низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до назначения ГИБТ — 65,5 (48,6; 76,8) и 61,4 (43,9; 72,1) % соответственно. Однако через 4 мес. ГИБТ наблюдалось улучшение показателей вентиляционной функции легких. Так, показатель $ОФВ_1$ увеличился до 82 % (51,0; 93,4), а $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ — до 71,3 % (51,2; 74,4). **Заключение.** Таким образом, правильный выбор пациентов, оценка наличия маркеров Т2-иммунного ответа дает возможность назначения персонализированной лекарственной терапии, которая, в свою очередь, обеспечивает достижение контроля. После 4 мес. ГИБТ отмечалось отсутствие обострений, снижение потребности в КДБА и улучшение параметров функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, контроль над бронхиальной астмой.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Этическая экспертиза. От пациентов получено добровольное информированное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

© Казмерчук О.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 586–591. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591

Achieving control of severe asthma with targeted therapy

Olga V. Kazmerchuk^{1,2}, , Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The purpose of the study was to assess the clinical and functional parameters of patients with severe asthma to optimize drug therapy in order to improve the control. **Methods.** We examined 45 patients diagnosed with severe asthma: 34 (75%) women and 11 (25%) men. The median age was 56 (30; 70) years. 37 (82%) respondents had an allergic asthma phenotype, while 8 (18%) patients had non-allergic asthma. As for the comorbidities, allergic rhinitis was the most common (56%), intolerance to NSAIDs was observed in a third of the studied patients, and chronic polyposal rhinosinusitis (CPRS) was diagnosed in 20 (44%) patients. **Results.** Each respondent was diagnosed with at least 1 marker of T2 immune response. Before the initiation of biologics, the patients experienced frequent asthma attacks daily, and a high need for SABA was determined. None of the patients had asthma symptoms under control. After 4 months, the control indicator, AST test score, improved to 22 [20; 25] points. The low FEV_1 of 65.5% (48.6; 76.8) and FEV_1/FVC of 61.4% (43.9; 72.1) before the initiation of biological therapy should be noted. However, the pulmonary function parameters improved after 4 months — the FEV_1 increased to 82% (51.0; 93.4), and FEV_1/FVC raised to 71.3% (51.2; 74.4). **Conclusion.** All patients were diagnosed with at least 1 marker of T2 immune response. Thus, the correct selection of patients with T2 immune response markers makes it possible to prescribe personalized drug therapy, which, in turn, ensures the achievement of control over asthma. After 4 months biological therapy, the patients noted the absence of exacerbations, a decrease in the need for SABA, and an improvement in pulmonary function.

Key words: severe asthma, targeted therapy, control of asthma

Conflict of interest. The authors confirmed the absence of a conflict of interest that should be reported.

Funding. The authors declare absence of any funding and sponsorship for this study.

Informed consent. Consents were obtained from the patients to use their medical data without any personal data.

© Kazmerchuk O.V. et al., 2024

For citation: Kazmerchuk O.V., Sobko E.A., Demko I.V. Achieving control of severe asthma with targeted therapy. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 586–591 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591

Бронхиальная астма (БА) — это распространенное хроническое респираторное заболевание, основные патологические признаки которого включают в себя воспаление и ремоделирование дыхательных путей [1]. В настоящее время > 300 млн человек в мире страдают БА, но это число, вероятно, будет увеличиваться с каждым следующим годом [2]. У большинства пациентов с БА хороший контроль над заболеванием может быть достигнут с помощью стандартного объема базисной ингаляционной терапии. Однако около 5–10 % пациентов страдают различными подтипами тяжелой БА (ТБА), неадекватно контролируемой и трудно поддающейся контролю [3].

Положениями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA) ТБА определяется как состояние, устойчивое к традиционному лечению с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в высоких дозах и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) аденорецепторов [4]. Стоит отметить, что течение ТБА может оставаться неконтролируемым, несмотря на должный объем получаемой базисной терапии [5]. Больные ТБА характеризуются большей потребностью в неотложной медицинской помощи и могут иметь право на назначение дополнительной биологической терапии [6].

Неоднородность БА состоит из многих компонентов, наиболее важными из которых являются иммунные механизмы [7]. Подход «лечение до цели», или «таргетная терапия», стал популярной концепцией в медицинском сообществе нескольких распространенных хронических состояний, включая ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертензию и гиперлипидемию [8, 9].

Препараты таргетной терапии направлены на различные клеточные механизмы, участвующие в формировании воспаления дыхательных путей. Так, омализумаб является рекомбинантным гуманизированным антителом против иммуноглобулина (Ig) E, которое блокирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором. По данным крупного проспективного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EXTRA показано, что при назначении омализумаба также снижается частота обострений у пациентов с более тяжелой БА [10].

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое антитело против цепи интерлейкина (IL)-4R α , общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. По данным крупного исследования III фазы LIBERTY ASTHMA QUEST показано, что при лечении дупилумабом снижалась частота тяжелых обострений и про-

демонстрировано быстрое и устойчивое улучшение состояния функции легких [11].

Гуманизированное моноклональное антитело меполизумаб направлено против IL-5, который является основным цитокином, отвечающим за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов [12]. По результатам исследований последних лет показано, что при назначении меполизумаба не только снижается количество эозинофилов в мокроте и крови субъектов, но и оказывается влияние на другие конечные точки, такие как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха [13].

Бенрализумаб одобрен для дополнительной терапии тяжелой эозинофильной БА в ноябре 2017 г. В отличие от меполизумаба, бенрализумаб нацелен на α -субъединицу рецептора IL-5, который находится на поверхности эозинофилов и базофилов [14]. По данным недавнего метаанализа, в который были включены пациенты с БА ($n = 1\,951$), показано, что по сравнению с плацебо при назначении бенрализумаба значительно улучшались показатели как теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5), так и качества жизни, наблюдалось увеличение параметров ОФВ₁ и снижение годовой частоты обострений БА [15].

Другие биологические препараты нацелены на первичные цитокины, такие как тимусный стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) [16]. TSLP представляет собой цитокин эпителиальных клеток, который вызывает аллергические воспалительные реакции, действуя через врожденную иммунную систему. Вместе с тем он активирует дендритные и тучные клетки, а уровни белка TSLP, обнаруженные в дыхательных путях пациентов с БА, выше таковых у здоровых лиц [17]. Тезепелумаб — это человеческое моноклональное антитело, которое связывает TSLP и предотвращает взаимодействие с его рецептором. По результатам современных исследований продемонстрировано значительное и стойкое снижение количества эозинофилов в крови, уровней FeNO и общего сывороточного IgE на фоне терапии тезепелумабом [18].

Таким образом, тщательная характеристика биологических механизмов (эндотипов), составляющих основу различных фенотипов, играет ключевую роль в клиническом выборе наиболее подходящей дополнительной терапии для каждого отдельного пациента с ТБА [19].

Целью работы явилось изучение клинико-функциональных параметров больных БА тяжелого течения для оптимизации лекарственной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 45$: 34 (75 %) женщины, 11 (25 %) мужчин; медиана возраста – 56 (30; 70) лет) с диагнозом ТБА.

Диагноз БА тяжелого течения установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей V ступени согласно рекомендациям GINA (2022), которую получали все больные, включенные в исследование. У пациентов продемонстрирована не только правильная техника ингаляции, но и высокая приверженность базисной терапии.

Критерии включения в исследование:

- БА тяжелого течения;
- возраст 18–70 лет;
- БА, подтвержденная данными спирографии;
- бронхиальная обструкция обратимого характера;
- приверженность базисной терапии;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- объем базисной терапии, соответствующий IV–V ступени по GINA (2023).

Критерии исключения:

- БА легкой и средней степени тяжести;
- трудноконтролируемая БА;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- злокачественные новообразования;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- беременность и кормление грудью.

Всеми пациентами было подписано согласие на обработку персональных данных.

У 37 (82 %) пациентов, включенных в исследование, регистрировался аллергический фенотип БА, у 8 (18 %) – неаллергическая БА.

Обращает на себя внимание длительный анамнез заболевания, который составил 30,5 года. В структуре коморбидной патологии наиболее часто наблюдался аллергический ринит (56 %), у 1/3 обследуемых встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хронический полипозный риносинусит установлен у 44 % пациентов. Практически у 50 % больных регистрировалась гипертоническая болезнь 1-й и 2-й стадии (табл. 1).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез) и получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций β_2 -агонистов в сутки.

У всех пациентов в анамнезе было проведение аллергологического обследования, которое включало в себя кожные тесты и / или определение специфических IgE.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались на аппарате общей плетизмографии (Erich Eger, Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивалось методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола). Спирометрия выполнена в рамках стандартов

Таблица 1
Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой тяжелого течения, включенных в исследование

Table 1
Characteristics of the study patients with severe asthma

Показатель	Тяжелая БА ($n = 45$)
Возраст, годы	54 (52; 60)
Фенотип БА, n (%):	
• аллергическая	37 (82)
• неаллергическая	8 (18)
Пол, n (%):	
• женский	34 (75)
• мужской	11 (25)
Длительность заболевания, годы	30,5 (20,5; 45,5)
Коморбидная патология, n (%):	
• аллергический ринит	25 (56)
• непереносимость НПВП	16 (34)
Хронический полипозный риносинусит, n (%)	20 (44)
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (49)
Индекс массы тела, $\text{кг} / \text{м}^2$	27 (23,6; 29,5)

Примечание: БА – бронхиальная астма; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

качества исследований Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS).

Контроль над БА оценивался при помощи теста по контролю над БА (Asthma Control Test – ACT), который включает в себя 5 вопросов с 5-балльной шкалой ответов. Степень контроля над симптомами БА по ACT определялась следующим образом:

- < 20 баллов – отсутствие контроля;
- 20–24 балла – частичный контроль;
- 25 баллов – полный контроль над симптомами БА.

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) проводилось с помощью портативной тест-системы NO breath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). В качестве единицы измерения FeNO используется одна миллиардная доля концентрации (ppb). Ежедневно перед началом использования прибора автоматически осуществлялась калибровка нуля в течение 60 с.

Забор венозной крови в объеме 15 мл производился из кубитальной вены пациента в пробирки типа Vacutainer утром натощак после 12-часового голодания. Венозная кровь центрифугировалась, отделялась плазма. Образцы хранились в холодильнике при температуре –18–20 °C не более 1 мес. Общий IgE (Ме / мл) определялся методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор» (ИФА-БЕСТ, Россия).

Статистический анализ. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Статистическая обработка выполнена с помощью

Таблица 2

Клинико-функциональные показатели включенных в исследование больных тяжелой бронхиальной астмой до и через 4 мес. после назначения генно-инженерной биологической терапии

Table 2

Clinical and functional characteristics of the study patients with severe asthma before and after 4 months of biological therapy

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 4 мес. после назначения ГИБТ
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)
Количество дневных приступов в сутки	5,0 (4,0; 9,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Количество ночных приступов в сутки	1,5 (1,0; 3,0)	0
Потребность в КДБА в сутки	8,0 (6,0; 14,0)	2,0 (0,0; 4,0)
АСТ, баллы	14,0 (8,0; 19,0)	22,0 (20,0; 25,0)
ОФВ ₁ , %	65,5 (48,6; 76,8)	82,0 (51,0; 93,4)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	61,4 (43,9; 72,1)	71,3 (51,2; 74,4)

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; Me – медиана; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

программ *Microsoft Office Excel* и *Agricultural Statistics* (2010). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 – 25-й, Q3 – 75-й процентиль.

Результаты

Необходимо подчеркнуть, что до начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) все пациенты получали адекватный объем базисной терапии. Так, 31 (70 %) респонденту были назначены иГКС (высокие дозы) в комбинации с ДДБА, 9 (20 %) пациентам добавлен 2-й контролирующий препарат – тиотропия бромид, 3 (7 %) больным к терапии иГКС / ДДБА добавлен антилейкотриеновый препарат. Только 1 (3 %) пациент принимал системные ГКС ежедневно (10 мг по преднизолону).

При определении маркеров Т2-иммунного ответа обращает на себя внимание достаточно высокий уровень общего IgE – 168 (124; 220) МЕ / мл, в то время как показатель FeNO в выдыхаемом воздухе составил 23 (21; 26) ppb.

Выбор дополнительного препарата ГИБТ основывается прежде всего на клинической характеристике каждого пациента:

- возраст дебюта БА;
- коморбидная патология;
- частота обострений;
- наличие маркеров Т2-воспаления (эозинофилия периферической крови > 150 кл / мкл; эозинофилия мокроты > 2 %; уровень FeNO в выдыхаемом воздухе > 20 ppb; аллергическая БА).

У всех пациентов, включенных в настоящее исследование, зарегистрирован хотя бы 1 маркер Т2-иммунного ответа, у 16 (35 %) больных регистрировались 3 маркера, у 9 (20 %) – все 4 маркера Т2-иммунного ответа. Пациентам с аллергической БА, ранним дебютом и эозинофилией периферической крови > 250 кл. / мкл назначен препарат омализумаб ($n = 8$), больным с более поздним дебютом БА,

гиперчувствительностью к НПВП и эозинофилией периферической крови > 150 кл. / мкл ($n = 9$) – препарат меполизумаб. Бенрализумаб получали больные с эозинофилией мокроты > 2 % и частыми обострениями БА ($n = 17$), то время как препарат дупилумаб назначен больным ($n = 14$) с высоким уровнем FeNO выдыхаемого воздуха – > 25 ppb, частыми обострениями и тяжелым хроническим полипозным риносинуситом.

Клинико-функциональные показатели больных ТБА представлены в табл. 2. До назначения таргетной терапии у пациентов отмечалась высокая ежедневная потребность в скорпомощных препаратах – около 8 раз в сутки. Ежедневно пациенты испытывали до 5 приступов удушья днем и около 1,5 – в ночной период. При оценке клинических симптомов через 4 мес. дополнительной терапии обращает на себя внимание значительное снижение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах – 2 раза в сутки. У всех больных отсутствовали ночные симптомы, дневные приступы удушья возникали до 3 раз в неделю.

Стоит отметить, что до начала включения в исследование ни одному пациенту не удавалось достичь контроля над симптомами ТБА, однако через 4 мес. оценка по АСТ возросла с 14 до 22 баллов (см. табл. 2).

При оценке параметров ФВД до назначения ГИБТ обращает на себя внимание достаточно низкие показатели ОФВ₁ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 61,4 (43,9; 72,1) и 65,5 (48,6; 76,8) % соответственно. Однако через 4 мес. наблюдается улучшение вентиляционных показателей – уровень ОФВ₁ увеличился до 82 (51,0; 93,4) %, а ОФВ₁ / ФЖЕЛ – до 71,3 (51,2; 74,4) %.

Заключение

По результатам проведенного исследования показана возможность достижения хорошего контроля над ТБА при дополнительном назначении ГИБТ у пациентов, у которых выявлены маркеры Т2-воспаления.

Литература

1. Khalaf K., Paoletti G., Puggioni F. et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101294. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101294.
2. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M. et al. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1462–1468. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.016.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2023 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
5. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/nejmoa1905248
6. Siddiqui S., Denlinger L.C., Fowler S.J. et al. Unmet needs in severe asthma subtyping and precision medicine trials. Bridging clinical and patient perspectives. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (7): 823–829. DOI: 10.1164/rccm.201809-1817PP.
7. Шогенова М.С., Хутеева С.Х., Шогенова Л.С. Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (12): 1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491.
8. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma.* 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
9. Peters M.C., Wenzel S.E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet.* 2020; 395 (10221): 371–383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
10. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516–528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
11. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/nejmoa1804092.
12. Nelson R.K., Bush A., Stokes J. et al. Eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 8 (2): 465–473. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
13. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 299–310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
15. Liu T., Wang F., Wang G., Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front. Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
16. Nakajima S., Kabata H., Kabashima K., Asano K. Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 197–203. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
17. FitzGerald J.M., Bleecker E., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31322-8.
18. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 3–11. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000343.
19. Krings J.G., McGregor M.C., Bacharier L.B., Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.

Поступила: 30.05.24
Принята к печати: 03.07.24

References

1. Khalaf K., Paoletti G., Puggioni F. et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101294. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101294.
2. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M. et al. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1462–1468. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.016.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2023 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
5. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/nejmoa1905248
6. Siddiqui S., Denlinger L.C., Fowler S.J. et al. Unmet needs in severe asthma subtyping and precision medicine trials. Bridging clinical and patient perspectives. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (7): 823–829. DOI: 10.1164/rccm.201809-1817PP.
7. Shogenova M.S., Hutueva S.H., Shogenova L.S. [The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2023; 95 (12): 1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491 (in Russian).
8. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma.* 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
9. Peters M.C., Wenzel S.E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet.* 2020; 395 (10221): 371–383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
10. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516–528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
11. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/nejmoa1804092.
12. Nelson R.K., Bush A., Stokes J. et al. Eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 8 (2): 465–473. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
13. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 299–310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
15. Liu T., Wang F., Wang G., Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front. Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
16. Nakajima S., Kabata H., Kabashima K., Asano K. Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 197–203. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
17. FitzGerald J.M., Bleecker E., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31322-8.
18. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 3–11. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000343.
19. Krings J.G., McGregor M.C., Bacharier L.B., Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.

Received: May 30, 2024
Accepted for publication: July 03, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Казмерчук Ольга Витальевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

Olga V. Kazmerchuk, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Allergologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Allergology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Lung and Allergy Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Участие авторов

Казмерчук О.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Демко И.В., Собко Е.А. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kazmerchuk O.V. — collection and processing of material, writing the text

Demko I.V., Sobko E.A. — editing

All authors made significant contributions to the search and analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.