

Анти-IL5R- и анти-IL4R α -стратегия у пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой: клинические наблюдения

В.В.Наумова¹ ✉, К.А.Зыков^{2,3}, Е.К.Бельтюков¹, Н.А.Эсаулова⁴, Г.А.Быкова¹, Т.С.Лепешкова¹, А.А.Штанова⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

⁴ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации: 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3

Резюме

При узконаправленном действии иммунобиологических препаратов необходимо понимание патогенетических механизмов тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) у конкретного пациента. **Целью** работы явилась демонстрация важности определения у пациентов эндотипа и фенотипа ТБА для выбора таргетного препарата на примере случаев неэффективности анти-IL5R-терапии у пациентов с аллергической ТБА (АТБА). Приводится клиническое наблюдение за пациентками ($n = 2$) с АТБА с дебютом в детском возрасте, у которых перед началом таргетной терапии выявлены причинно-значимые аллергены и высокая эозинофилия. Назначение анти-IL5 препарата бенрализумаб в таких случаях разрешено Руководством по биологической терапии (*The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*, 2020), однако терапия оказалась неэффективной. Пациентки были переведены на анти-IL4R-препарат дупилумаб, опосредованно блокирующий продукцию IgE, при этом отмечен положительный эффект. **Заключение.** На примере наблюдений за пациентками с АТБА показана необходимость определения эндотипа и фенотипа ТБА для решения вопроса о выборе таргетного препарата. Показана неэффективность анти-IL5R-препарата у пациентов с АТБА, несмотря на выраженную исходную эозинофилию крови. При эозинофилии, опосредованной Th2 при АТБА, предпочтение стоит отдавать анти-IgE- или анти-IL4R-препаратам.

Ключевые слова: тяжелая аллергическая бронхиальная астма, фенотипирование бронхиальной астмы, бенрализумаб, дупилумаб, выбор таргетного препарата.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В статье использованы данные пациентов в соответствии с подписанными ими информированными добровольными согласиями.

© Наумова В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Наумова В.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Эсаулова Н.А., Быкова Г.А., Лепешкова Т.С., Штанова А.А. Анти-IL5R- и анти-IL4R α -стратегия у пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 910–919. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-910-919

Anti-IL5R and anti-IL4R α strategy in patients with severe allergic asthma: clinical observations

Veronika V. Naumova¹ ✉, Kirill A. Zykov^{2,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Natalia A. Esaulova⁴, Galina A. Bykova¹, Tatiana S. Lepeshkova¹, Aleksandra A. Shtanova⁵

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

- ⁴ Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise", Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation: ul. Ivana Susanina 3, Moscow, 3127486, Russia

Abstract

With the narrow action of immunobiological drugs, it is necessary to understand the pathogenetic mechanisms of severe asthma (SA) in a particular patient. **The aim** of the work was to demonstrate the importance of determining the endotype and phenotype of SA to select a targeted drug using the example of cases of anti-IL5R treatment failure in patients with allergic SA (ASA). Patients ($n = 2$) with ASA onset in childhood, identified causative allergens, and high eosinophilia before the start of targeted therapy are presented. The use of the anti-IL5 drug benralizumab in such cases is permitted by the Guidelines for Biological Therapy (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI, 2020), but the therapy was ineffective. The patients were switched to the anti-IL4R drug dupilumab, which indirectly blocks IgE production, with a positive outcome. **Conclusion.** The considered cases of ASA demonstrate the necessity of determining the endotype and phenotype of SA to select the targeted drug. The inefficiency of the anti-IL5R drug in patients with ASA is shown, despite the pronounced initial blood eosinophilia. In case of Th2-mediated eosinophilia in ASA, preference should be given to anti-IgE or anti-IL4R drugs.

Key words: severe allergic asthma, phenotyping of asthma, benralizumab, dupilumab, choice of a targeted drug.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical review. The patients' data were used according to their signed voluntary informed consents.

© Naumova V.V. et al., 2024

For citation: Naumova V.V., Zykov K.A., Beltyukov E.K., Esaulova N.A., Bykova G.A., Lepeshkova T.S., Shtanova A.A. Anti-IL5R and anti-IL4R α strategy in patients with severe allergic asthma: clinical observations. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 910–919 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-910-919

Таргетная терапия становится все более важной в лечении больных бронхиальной астмой (БА), особенно в тяжелых случаях, которые не поддаются лечению традиционными методами [1, 2]. Наиболее изучен Т2-эндотип, проявляющийся Th2-аллергическим или ILC2-эозинофильным воспалением. Именно в рамках Т2-эндотипа работают зарегистрированные иммунобиологические препараты против иммуноглобулина (Ig) класса E, интерлейкина (IL)-5, IL-4 и -13 [2, 3].

Эффективность терапии зависит от точности попадания в ключевую мишень патогенеза. Для этого необходимо фенотипирование заболевания у пациента. По результатам исследования гетерогенности больных БА, в т. ч. с помощью кластерных анализов [4–9] и патогенетических механизмов, составляющих их основу, выделены следующие определяющие фенотип признаки (возраст дебюта, функция дыхания, атопия, эозинофилы) и сами фенотипы Т2 высокой БА:

- аллергическая БА с ранним началом;
- среднетяжелая / тяжелая аллергическая БА с ранним началом;
- неаллергическая эозинофильная БА с поздним началом;
- неаллергическая неэозинофильная БА с поздним началом [10].

В российских практических рекомендациях (2020) также выделены фенотипы Т2-БА (аллергический, неаллергический эозинофильный, сочетанный) и предложен выбор таргетных препаратов [11].

На основании данных литературы и собственном опыте ведения пациентов с тяжелой БА (ТБА), получающих иммунобиологическую терапию, выведены признаки, характерные для фенотипов Т2-БА, и алгоритм выбора таргетных препаратов [12].

Основными признаками **аллергического фенотипа ТБА (Th2-зависимый патогенез БА)** являются возраст дебюта БА моложе 18 лет и наличие аллергии. Допол-

нительными критериями аллергической ТБА (АТБА) могут быть наличие аллергического ринита (АР) и положительный результат аллертотеста *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 1,53$ PAU / L).

Неаллергический эозинофильный фенотип (ILC2-зависимый патогенез БА) рассматривается при дебюте БА не моложе 32 лет, отсутствии аллергии, количестве эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл (из рекомендаций Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma – GINA*) по определению Т2-воспаления). Наличие хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов могут дополнительно указывать на неаллергический эозинофильный компонент БА.

Смешанная ТБА (Th2- и ILC2-пути патогенеза БА) характеризуется дебютом БА в возрасте ≥ 18 и < 32 лет и комбинацией аллергии с эозинофилией ≥ 300 кл. / мкл. Дополнительную роль в определении смешанного фенотипа ТБА играют положительный результат аллертотеста *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 0,35$ PAU / L) и / или наличие АР (как признаки аллергического компонента), наличие ХПРС и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (как признак неаллергического эозинофильного компонента) [12].

Обращает на себя внимание, что при АТБА Руководством по биологической терапии (*The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*) и российскими экспертами рекомендуется анти-IL5R-препарат бенрализумаб [11, 13], однако авторами данной работы при АТБА рекомендуется омализумаб или дупилумаб. В случае неаллергической эозинофильной БА можно рассмотреть назначение антагонистов IL5 / IL5R или IL4R. У пациентов со смешанной БА, где выявлены Th2- и ILC2-пути патогенеза, возможно

применение любого из 3 доступных классов моноклональных антител [12].

Целью работы явилась демонстрация важности оптимизации у пациентов эндотипа и фенотипа ТБА для выбора таргетного препарата на примере клинических наблюдений неэффективности анти-IL5R-терапии у пациентов с аллергической ТБА (АТБА).

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Р. 50 лет, работает учителем в школе.

На момент включения в регистр масса тела составляла 72 кг, рост – 157 см, индекс массы тела – 29,21 кг / м², оценка по тесту контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) – 10 баллов.

В раннем детском возрасте отмечен тяжелый атопический дерматит (АтД), в дошкольном возрасте сформировался АР; в возрасте 10 лет появились кашель, свистящие хрипы, одышка. Наблюдалась у аллерголога, проводились кожные аллергопробы, выявлена сенсibilизация к бытовому (домашняя пыль), эпидермальным (кошка, собака, кролики) и пищевым (рыба, молоко, яйцо) аллергенам. В подростковом возрасте получала аллерген-специфическую иммунотерапию бытовыми аллергенами, эффективность терапии неизвестна. Позже сформировалась толерантность к молоку. В настоящее время продолжает реагировать на домашнюю пыль, животных, сухой корм для рыб, цветение растений в мае-июне (ринорея, зуд глаз, чиханье, удушье), на рыбу, куриные яйца (ангиоотеки). При выезде летом в отпуск на юг отмечала исчезновение кашля, хрипов и одышки.

Диагноз БА установлен в 2004 г. в возрасте 32 лет; тогда же назначена базисная ингаляционная терапия, которую принимала регулярно. С 2020 г. отмечено ухудшение течения БА: на фоне терапии препаратами флутиказон / салметерол 250 / 25 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, монтелукаст 10 мг в сутки наблюдались снижение толерантности к физической нагрузке (одышка при подъеме на 2-й этаж), постоянные назальные симптомы, требовалось применение фенотерола / ипратропия 2–3 раза в неделю; с ноября 2020 г. в среднем 1 раз в неделю применялся дексаметазон 4 мг внутримышечно. В течение 1 года до начала таргетной терапии у пациентки зафиксировано обострение БА, при котором потребовалась госпитализация. Применяла мометазон 50 мкг по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в сутки, ежедневно – ксилометазолин. При редких контактах с животными – антигистаминные препараты 2-го поколения. Наследственность по БА и аллергическим заболеваниям не отягощена. Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия (принимает амлодипин, индапамид).

Результаты дополнительных методов обследования:

Общий анализ крови (ОАК) от 19.07.21:

- лейкоциты – $9,5 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,3 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 125 г / л;
- тромбоциты – $320 \times 10^9 / л$;
- эозинофилы – 21 % (1 995 кл. / мкл);
- нейтрофилы – 48 %;
- лимфоциты – 26 %;
- моноциты – 5 %.

ОАК от 16.11.21:

- лейкоциты – $10,2 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,8 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 129 г / л;
- тромбоциты – $280 \times 10^9 / л$;

- эозинофилы – 12,2 % (1 240 кл. / мкл);
- нейтрофилы – 55,4 %;
- лимфоциты – 30 %;
- моноциты – 2,4 %.

Спирография от 16.11.21:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 2,20 л (94 %) → 2,25 л (96 %);
- показатель соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – 83 % → 80 %;
- бронходилатационный тест – отрицательный.

Флюорография органов грудной клетки (ОГК) от 18.03.21 и 17.01.22 – без патологии.

Кал на яйца гельминтов № 3 – не обнаружены; антитела к описторхам, лямблиям, токсокарам не обнаружены.

Компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа (ППН):

- гиперпластический процесс слизистой оболочки верхнечелюстных пазух;
- искривление перегородки носа.

Консультация оториноларинголога:

- хронический риносинусит;
- искривление перегородки носа.

Кожные (скарификационные) пробы от 23.07.21 проведены с бытовыми, эпидермальными и пищевыми аллергенами. Реакция на гистамин положительная, на тест-контроль – отрицательная. Резко положительная реакция выявлена на домашнюю пыль, пух-перо, библиотечную пыль, клеща домашней пыли. На шерсть кошки и собаки реакция сомнительная. На перхоть лошади, волос человека, треску, хек, белок, желток, молоко, мясо кур, апельсин – реакция отрицательная.

Общий IgE от 16.11.21 – 3 012 МЕ / мл.

Phadiatop ImmunoCAP от 14.01.22 – 80,6 PAU / L.

IgE к *Aspergillus fumigatus* от 14.01.22 – 0,44 KUa / L; от 18.05.22 – 0,01 KUa / L.

Комментарии по анамнезу заболевания, тактике лечения и результатам дополнительных методов обследования:

- пациентке не назначался длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП) дополнительно к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) / длительно действующим β₂-агонистам (ДДБА) в связи с тем, что ДДАХП не расценивался как препарат, который существенно повлияет на ключевое звено патогенеза БА у данной пациентки – выраженное аллергическое воспаление, сопровождающееся высокой эозинофилией. Поэтому в связи с высокой эозинофилией в качестве дополнительного препарата назначен монтелукаст, блокирующий рецепторы к лейкотриенам, которые способны усиливать миграцию эозинофилов в дыхательные пути. При этом антилейкотриеновый эффект монтелукаста потенцируется ГКС (аддитивный эффект), которые пациентка получала в высоких дозах (флутиказон 1 000 мкг в сутки);
- у пациентки неоднократно в динамике выявлялась высокая эозинофилия крови. Такие причины эозинофилии, как паразитарные инвазии (кал на яйца гельминтов трижды, антитела к паразитам), аллергический бронхолегочный аспергиллез (антитела к аспергилам), ХПРС (КТ ППН, консультация оториноларинголога с риноскопией) были исключены. От проведения КТ ОГК пациентка категорически отказалась ввиду личной убежденности во вредном влиянии рентгеновского излучения на молочные железы;
- необходимо отметить, что поздняя фаза аллергического ответа у больных атопической БА при выраженной сенсibilизации (специфические IgE по аллелготесту

Phadiatop ImmunoCAP 80,6 PAU / L) может сопровождаться высокой эозинофилией;

- высокий уровень общего IgE также характерен для пациентов с АтД.

Пациентка включена в территориальный регистр больных ТБА для проведения иммунобиологической терапии с диагнозом БА аллергическая, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, V степени (J45.0). Персистирующий AP средней степени тяжести. ХПРС. Искривление носовой перегородки. Рецидивирующие ангиоотеки. АтД, ремиссия. Эпидермальная бытовая, пищевая сенсибилизация.

Аллергический фенотип БА определен по совокупности раннего дебюта БА (в возрасте 10 лет), наличию доказанной аллергии, сопутствующего AP и АтД в анамнезе. В связи с высоким уровнем общего IgE (3 012 МЕ / мл) назначение омализумаба, исходя из таблицы дозирования, не представлялось возможным. Пациентка отказывалась от анти-IL4R-терапии из-за сложности совмещения графиков терапии (2 раза в месяц) и работы; кроме этого, возникали ограничения для дупилумаба в связи с высокой (> 1 500 кл. / мкл) эозинофилией. В связи с высокой эозинофилией (1 995 кл. / мкл) и наличием в литературе данных об эффективности бенрализумаба у пациентов с аллергическим фенотипом [11, 13, 14] пациентке назначена анти-IL5R-терапия бенрализумабом 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем — 1 инъекция 1 раз в 8 нед. на V ступени терапии.

Больная получала бенрализумаб с января по октябрь 2022 г. Количество эозинофилов периферической крови снизилось до 8 кл. / мкл на 4-м месяце терапии и до нуля — к 10-му месяцу. Функция дыхания у пациентки всегда была в пределах референсных значений, а бронходилатационная проба — отрицательной. На фоне терапии ОФВ₁ все же увеличился до 115 % (2,71 л). Несмотря на улучшение лабораторно-функциональных показателей, пациентка продолжала предъявлять жалобы на одышку при физической нагрузке, потребность в фенотероле / ипратропии повысилась до 2–3 раз в неделю (оценка по тесту АСТ незначительно увеличилась, но оставалась на уровне неконтролируемой БА).

Объем ингаляционной терапии оставался прежним (высокие дозы иГКС + ДДБА). Пациентка пробовала отменить антилейкотриеновый препарат, но затем возобновила его прием в большей степени по причине назальных симптомов.

Положительные результаты: за 10 мес. терапии бенрализумабом системные ГКС (сГКС) не применялись, вызовов скорой медицинской помощи и госпитализации по поводу обострений БА не требовалось. На фоне стабильно тяжелого течения БА отмечено ухудшение состояния по назальной патологии: больная жаловалась на постоянную заложенность носа, снижение обоняния на фоне прежней терапии интраназальными ГКС в максимальной дозе, антилейкотриеновыми препаратами, деконгестантами ежедневно, антигистаминными препаратами по потребности, что подтверждено увеличением оценки (в баллах) по опроснику для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции (*Sino-Nasal Outcome Test* — SNOT-22) и Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (табл. 1). В связи с недостаточным ответом по ТБА и отсутствием ответа по назальной патологии принято решение об отмене бенрализумаба и переводе пациентки на терапию дупилумабом (больная была готова подстроить рабочий график под лечение). Омализумаб не рассматривался из-за вновь высокого уровня общего IgE. На старте таргетной терапии больная получила 6 инъекций бенрализумаба (январь, февраль, март, май, июль, сентябрь 2022 г.)

В ноябре 2022 г. пациентка получила 1-ю инъекцию дупилумаба. На 4-м месяце терапии отмечено улучшение состояния: уменьшение одышки и заложенности носа, что подтверждается динамикой оценки по АСТ, SNOT-22 и ВАШ, снижением потребности в быстродействующих бронхолитических препаратах и деконгестантах. С 3-го месяца анти-IL4R-терапии доза иГКС снижена до средней, интраназальных ГКС — с 400 до 200 мкг в сутки. Количество эозинофилов периферической крови увеличилось с 0 до 200–300 кл. / мкл, но этот уровень значительно ниже, чем до начала таргетной терапии в 2022 г. (табл. 2). Функция внешнего дыхания стабильная (> 100 % по ОФВ₁). Кроме того, уровень общего IgE снизился и держался стабильно < 1 000 МЕ / мл (что давало возможность переключения на омализумаб при необходимости).

К 12-му месяцу терапии у пациентки были отменены антилейкотриеновые препараты и интраназальные ГКС. За 18 мес. терапии дупилумабом, к сожалению, больная дважды прибегала к сГКС: через 3 мес. от начала терапии дупилумабом случился ангиоотек мягких тканей лица (причина неизвестна), на 14-м месяце зарегистрировано обострение БА на фоне контакта с животными (была на детском празднике с присутствием разнообразных животных — кошек, собак, кроликов, черепах). Несмотря на перенесенное обострение, состояние пациентки быстро вернулось к частичному контролю с потребностью в быстродействующих бронхолитических препаратах 2 раза в месяц и отменой интраназальных ГКС, антилейкотриеновых препаратов.

В базисную ингаляционную терапию на 18-м месяце терапии дупилумабом включены средние дозы иГКС + ДДБА, быстродействующие бронхолитические препараты и антигистаминные препараты 2-го поколения по потребности.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 35 лет, офисный работник.

На момент включения в регистр масса тела составляла 120 кг, рост — 162 см, индекс массы тела — 45,72 кг / м², оценка по АСТ — 10 баллов.

Дебют БА в возрасте 10 лет, лечение в подростковом возрасте получала только при редких обострениях, о базисной терапии не помнит. С 20 лет отмечает постепенное нарастание симптомов в виде кашля, свистящих хрипов в груди, приступов удушья до 2–3 раз в неделю, в т. ч. в ночное время, с частыми обострениями после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций / острых респираторных заболеваний.

С 2020 г. базисная терапия включала будесонид / формотерол 320 / 9 мкг 2 раза в сутки, монтелукаст 10 мг в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 5 мкг в сутки. В связи с отсутствием контроля над БА в базисной терапии проведена замена на тройную комбинацию беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки с февраля 2024 г.

Постоянная заложенность носа стала беспокоить в 2017 г., выявлены полипы носа. Проведена полипотомия, через 3 мес. отмечен рецидив. С 2017 г. принимает интраназальные ГКС, чаще мометазон 200–400 мкг в сутки. В декабре 2023 г. планировалось проведение повторной полипотомии, однако непосредственно перед оперативным вмешательством у пациентки развился приступ удушья, при котором потребовалось применение сГКС.

В течение 1 года перед назначением таргетной терапии отмечено неконтролируемое течение как БА, так и ХПРС,

Таблица 1
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки Р. на фоне терапии бенрализумабом
Table 1
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient R. during benralizumab therapy

Показатели	Исходно	4-й месяц	10-й месяц
	январь 2022 г.	апрель 2022 г.	октябрь 2022 г.
Общий IgE, МЕ / мл	3 012	1 100	2 180,9
Эозинофилы, кл. / мкл	1 995	8	0
ОФВ ₁ , л (%)	2,22 (94)	2,39 (102)	2,71 (115)
АСТ, баллы	10	16	15
AQLQ, баллы	4,16	4,75	4,97
SNOT-22, баллы	41	34	50
ВАШ, баллы	7	5	9
Доза иГКС + ДДБА, мкг в сутки	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	0	10
ДДАХП, мкг в сутки	0	0	0
сГКС	2 курса в год	0	0
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 раза в неделю	1–2 раза в неделю	2–3 раза в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+
Антигистаминные препараты	+	+	+
Обострения	1	0	0
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0
Госпитализация	1	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

при котором назначался курсовой прием сГКС 1 раз в 1,5–2 мес.

При тесном контакте с кошками пациентка отмечает кашель, чихание, зуд глаз, во время уборки квартиры – кашель. На продукты, лекарственные препараты, во время цветения реакцию отрицает. Дома есть кот, на которого отмечает явления риноконъюнктивита, если берет его на руки. Курила в течение 10 лет по 10 сигарет в день. Индекс курения – 5 пачко-лет.

Наследственность по БА и аллергическим заболеваниям отягощена: БА у бабушки, АР с пыльцевой сенсибилизацией – у родного брата.

Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия (принимает амлодипин, лозартан, индапамид).

Консультация оториноларинголога от 06.02.24: ХПРС, обострение. Рекомендован дексаметазон № 4 (16, 12, 8, 4 мг) внутривенно.

Результаты дополнительных методов обследования:

ОАК от 05.12.23:

- лейкоциты – $10,1 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,98 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 153 г / л;
- тромбоциты – $428 \times 10^9 / л$;
- эозинофилы – 21,4 % (**2 161** кл. / мкл);
- нейтрофилы – 57,7 %;
- лимфоциты – 14,2 %;
- моноциты – 5,4 %.

ОАК от 01.04.24:

- лейкоциты – $9,43 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,95 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 146 г / л;
- тромбоциты – $473 \times 10^9 / л$;
- эозинофилы – 10,4 % (**981** кл. / мкл);
- нейтрофилы – 57,4 %;
- лимфоциты – 21,3 %;
- моноциты – 8,9 %.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (АНЦА) от 13.03.24:

- < 1 : 40.

Анализ кала на яйца гельминтов № 2 (январь 2024 г.) – не обнаружены.

Антитела к описторхам, эхинококку, токсакарам, трихинелле от 13.03.24 – не обнаружены.

Спирография от 14.03.24:

- ОФВ₁ – 1,98 (83,8 %) → 2,22 л (94 %);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ 83 % → 86 %;
- бронходилатационный тест – положительный (240 мл, 12,1 %).

Флюорография ОГК от 18.03.24 – без патологии.

По данным мультиспиральной КТ ППН от 13.03.24 – картина выраженного полипозного полисинусита.

Хоанальные и антрохоанальные полипы с обеих сторон.

По данным КТ ОГК от 13.08.24 патологических изменений легких и средостения не выявлено.

Таблица 2
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки Р. на фоне терапии дупилумабом

Table 2
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient R. during dupilumab therapy

Показатели	Исходно	4-й месяц	12-й месяц	18-й месяц
	ноябрь 2022 г.	февраль 2023 г.	ноябрь 2023 г.	май 2024 г.
Общий IgE, МЕ / мл	2180,9	936,6	–	571,3
Эозинофилы, кл. / мкл	0	360	360	292
ОФВ ₁ , л (%)	2,71 (115)	2,52 (107)	2,34 (100)	2,56 (109)
АСТ, баллы	15	20	19	20
AQLQ, баллы	4,97	5,66	4,59	5,56
SNOT-22, баллы	50	30	34	32
ВАШ, баллы	9	4	4	4
Доза иГКС + ДДБА, мкг в сутки	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 500 / 50	Флутиказон / салметерол 500 / 50	Флутиказон / салметерол 500 / 50
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	0	0
ДДАХП, мкг в сутки	0	0	0	0
сГКС	0	1	0	1
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 раза в неделю	1–2 раза в неделю	1–2 раза в неделю	2 раза в месяц
Интраназальные ГКС, мкг	400	200	0	0
Деконгестанты	+	0	0	0
Антигистаминные препараты	+	+	+	+
Обострения	0	0	0	1
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0	0
Госпитализация	0	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Общий IgE от 21.05.23 – 426,0 МЕ / мл.

Phadiatop ImmunoCAP от 13.03.24 – 7,12 PAU / L.

Специфические IgE от 2015 г.:

- к кошке – 1,32 KUa / L;
- домашней пыли – 0,85 KUa / L.

Комментарии по анамнезу заболевания и результатам дополнительных методов обследования:

- у пациентки неоднократно в динамике выявлялась высокая эозинофилия крови. Такие причины эозинофилии, как паразитарные инвазии (кал на яйца гельминтов дважды, антитела к паразитам), аллергический бронхолегочный аспергиллез (КТ ОГК), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (АНЦА), были исключены. Причинами эозинофилии у данной больной могут быть поздняя фаза аллергического ответа у больных атопической БА при выраженной сенсibilизации (специфические IgE по алерготесту Phadiatop ImmunoCAP – 7,12 PAU / L), а также наличие ХПРС;
- у пациентки подтвержден диагноз аллергическая БА, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, V степень (J45.0). Персистирующий АР средней степени тяжести. ХПРС. Эпидермальная бытовая сенсibilизация;
- аллергический фенотип БА определен по совокупности раннего дебюта БА (в возрасте 10 лет), наличия доказанной аллергии, сопутствующего АР в анамнезе. С учетом высокой эозинофилии, а также предпочтения пациентки по частоте инъекций (бенрализумаб – 1 раз

в 4 нед. (3 инъекции), далее – 1 раз в 8 нед.) назначена анти-IL5R-терапия;

- инъекции бенрализумаба пациентка получила 20.04.24, 21.05.24, 21.06.24, однако положительной динамики ни ТБА, ни ХПРС не наблюдалось. Количество эозинофилов периферической крови снизилось по сравнению с исходным значением, но в значительно меньшей степени от предполагаемого. Функция дыхания у пациентки до терапии была в пределах референсных значений, но с положительной бронходилатационной пробой. На фоне терапии ОФВ₁ увеличился до 113 % (2,67 л), проба стала отрицательной. Частота приступов удушья и потребность в купирующих бронхообструкцию ингаляторах, объем базисной терапии не изменились (табл. 3).

БА оставалась неконтролируемой. По-прежнему продолжали беспокоить назальные симптомы. В июле 2024 г. у больной зарегистрировано обострение, при котором потребовалось назначение сГКС. В связи с этим было принято решение о смене таргетного препарата.

14.08.24 больная получила первую инъекцию дупилумаба. Заложенность носа и выделения уменьшились уже на 1-м месяце терапии; после 3-й инъекции появилось обоняние. Назальные симптомы продолжали улучшаться и на 3-м месяце терапии, что отразилось на результатах оценки по SNOT-22 и ВАШ (табл. 4). Функция дыхания оставалась в пределах референсных значений, проба – отрицательной. Пациентка отметила урежение приступов удушья и потреб-

Таблица 3
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки А. на фоне терапии бенрализумабом

Table 3
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient A. during benralizumab therapy

Показатели	Перед инъекцией № 1	Перед инъекцией № 2	Перед инъекцией № 3	Июль 2024 г.
	20.04.24	21.05.24	21.06.24	
Эозинофилы, кл. / мкл	981	564	480	401
ОФВ ₁ , л (%):				
• до	1,98 (83,8)	2,21 (94)	2,5 (105,9)	2,67 (113,1)
• после	2,22 (94)	2,39 (102)	2,71 (115)	2,7 (115)
АСТ, баллы	10	11	13	15
AQLQ, баллы	4,09	4,15	4,49	4,72
SNOT-22, баллы	89	87	84	82
ВАШ, баллы	10	9	8	8
Доза иГКС + ДДАХП + ДДБА, мкг в сутки	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	10	10
сГКС	2 курса за 4 мес.	0	0	1
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 в неделю	1–2 в неделю	2–3 в неделю	2–3 в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+	+
Антигистаминные препараты	0	0	0	0
Обострения	2 за 4 мес.	0	0	1
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0	0
Госпитализация	0	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

ности в приеме быстродействующих бронхолитических препаратов до 1 в неделю; не наблюдалось обострений БА и приема сГКС за 3 мес. терапии дупилумабом, что сопровождалось улучшением качества жизни. Объем базисной терапии на момент написания статьи не пересматривался, но достижение частичного контроля над БА дает надежду на снижение объема терапии в будущем.

Обсуждение

По результатам клинических наблюдений показано, что у пациентов с аллергическим фенотипом ТБА, когда эозинофилия обусловлена Th2-типом, назначение таргетной терапии, направленной на механизмы эозинофилии, опосредованной IL2, неэффективно.

Экспертами ЕААСИ в рекомендациях по биологической терапии ТБА (2020) показание к применению при АТБА вынесено только для бенрализумаба как анти-IL5 препарата. Это была условная (слабая) рекомендация в отношении снижения обострений, улучшения качества жизни, повышения контроля и улучшения функции дыхания, т. к. данные получены в результате *post-hoc*-анализа регистрационных исследований SIROCCO и CALIMA [14]. В описании этих исследований атопический статус определялся по наличию

положительного результата теста *Phadiatop ImmunoCAP* [15, 16], но как и другие методы, выявляющие специфические IgE к аллергенам, *Phadiatop ImmunoCAP* может показывать латентную сенсибилизацию. Поэтому для диагностики аллергического фенотипа БА должен быть также положительный аллергологический анамнез. Соответственно, только на основании положительного результата аллерготеста *Phadiatop ImmunoCAP* относить больных к фенотипу аллергической БА некорректно. У пациентов с аллергической БА имеет место девиация иммунного ответа в сторону Th2-типа с гиперпродукцией IL-4, ответственного за инициацию выработки IgE в ответ на действие аллергенов.

Существуют 2 фазы иммунного ответа на аллергены:

- **ранняя фаза**, наступающая через 15–20 мин после попадания аллергена в дыхательные пути, обусловленная взаимодействием аллергена и IgE на мембране тучной клетки с последующим выходом из нее гистамина, лейкотриенов, эозинофильного хемотаксического фактора и других медиаторов аллергии, которые вызывают острую реакцию в виде бронхоспазма, отека слизистой носа, ринореи;
- **поздняя фаза** (через 6–8 ч), связанная с привлечением в дыхательные пути эозинофилов за счет

Таблица 4
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки А. на фоне терапии дупилумабом

Table 4
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient A. during dupilumab therapy

Показатели	Исходно, август 2024 г.	Сентябрь 2024 г.	Октябрь 2024 г.
Эозинофилы, кл. / мкл	390	360	360
ОФВ ₁ , л (%):			
• до	2,67 (113,1)	2,60 (110,1)	2,50 (106)
• после	2,71 (115)	2,52 (107)	2,34 (100)
АСТ, баллы	15	20	22
AQLQ, баллы	4,72	5,82	5,94
SNOT-22, баллы	82	44	28
ВАШ, баллы	8	4	3
Доза иГКС + ДДАХП + ДДБА, мкг в сутки	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	10
сГКС	0	0	0
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 в неделю	1–2 в неделю	1 в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+
Антигистаминные препараты	0	0	0
Обострения	0	0	0
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0
Госпитализация	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

действия эозинофильного хемотаксического фактора, лейкотриенов, а также IL-5 и IL-13.

Если назначать пациенту с аллергической БА анти-IL5-препараты, то блокируется только один цитокин – IL-5, привлекающий эозинофилы из костного мозга; другие цитокины – IL-13 и медиаторы (гистамин, лейкотриены, эозинофильный хемотаксический фактор и т. п.) не блокируются. Поэтому аллергены продолжают вызывать у больного с аллергической БА острую, немедленную фазу аллергического ответа – бронхоспазм, удушье, свистящие хрипы, кашель, независимо от того, получает пациент анти-IL5-препараты или нет, т. е. качество жизни больного с аллергической БА и уровень контроля над БА существенно не улучшаются на фоне анти-IL5-терапии, что продемонстрировано на примере представленных клинических наблюдений. Анти-IL4R-терапия блокирует рецептор к IL-4 и IL-13, чем и объясняется положительный эффект дупилумаба у больных с аллергической БА (при блокировании действия IL-4 блокируется продукция IgE, а при блокировании IL-13 происходит торможение входа эозинофилов в дыхательные пути). Поэтому критически важно определять фенотип БА (в т. ч. сопоставлять данные аллергологического анамнеза с результатами аллергологического обследования для исключения латентной сенсibilизации). Для повышения точности диагностики АТБА

проведено исследование и с помощью ROC-анализа установлена точка *cut-off* для *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 1,53$ PAU / L), которая позволяет с большей долей уверенности диагностировать АТБА [17]. При аллергическом фенотипе, опосредованном Th2-воспалением, сопровождающимся даже высокой эозинофилией, предпочтение стоит отдавать анти-IgE или анти-IL4R терапии. При этом если уровень общего IgE высок и пациент выходит за рамки дозирования омализумаба, альтернативой является дупилумаб.

Анти-IL4R препарат дупилумаб, блокируя рецептор для IL-4 и IL-13, предотвращает развитие воспалительного ответа, зависящего как от Th2, так и от ILC2 [18]. Поэтому у пациентов с АТБА дупилумаб оказался эффективным в отличие от бенрализумаба.

Заключение

Таким образом, определение эндотипа и фенотипа ТБА является критически важным этапом для решения вопроса о выборе таргетного препарата. По данным приведенных клинических наблюдений показана неэффективность анти-IL5R-препарата у пациентов с АТБА, несмотря на выраженную исходную эозинофилию крови. При назначении анти-IL5-препаратов не происходит подавления немедленной фазы аллергического ответа у больных АТБА, поэтому достиже-

ния контроля над симптомами и улучшения качества жизни не наблюдается. В связи с этим при АТБА, даже с высокой эозинофилией, предпочтение стоит отдавать анти-IgE- или анти-IL4R препаратам.

Литература

- Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (3): 249–256. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
- Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
- Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M. et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev. Respir Med.* 2018; 12 (9): 733–743. DOI: 10.1080/17476348.2018.1505507.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- 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.
- Lefaudeaux D., De Meulder B., Loza M.J. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1797–1807. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.048.
- 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.
- Yan X., Chu J.H., Gomez J. et al. Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1116–1125. DOI: 10.1164/rccm.201408-1440OC.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177.
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines—recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- 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.e4. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α 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.

- Naumova V., Belyukov E., Niespodziana K. et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front. Immunol.* 2022; 13: 941492. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941492.
- Abe Y., Suga Y., Fukushima K. et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (1): 83. DOI: 10.3390/ijms23010083.

Поступила: 24.10.24
Принята к печати: 21.11.24

References

- Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (3): 249–256. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
- Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
- Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M. et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev. Respir Med.* 2018; 12 (9): 733–743. DOI: 10.1080/17476348.2018.1505507.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- 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.
- Lefaudeaux D., De Meulder B., Loza M.J. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1797–1807. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.048.
- 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.
- Yan X., Chu J.H., Gomez J. et al. Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1116–1125. DOI: 10.1164/rccm.201408-1440OC.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
- Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
- Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice]. *Meditsinskiy sovet.* 2024; (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177 (in Russian).
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines—recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- 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.e4. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α 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.

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.

17. Naumova V., Beltyukov E., Niespodziana K. et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict

efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front. Immunol.* 2022; 13: 941492. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941492.

18. Abe Y., Suga Y., Fukushima K. et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (1): 83. DOI: 10.3390/ijms23010083.

Received: October 24, 2024

Accepted for publication: November 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Наумова Вероника Викторовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Veronika V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Corresponding Member, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation Work, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Бельтюков Евгений Кронидович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Evgeny K. Beltyukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalya A. Esaulova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Быкова Галина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 702-88-02; e-mail: Center-ao@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>)

Galina A. Bykova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (919) 702-88-02; e-mail: Center-ao@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>)

Лепешкова Татьяна Сергеевна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 206-94-49; e-mail: levlp@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>)

Tatiana S. Lepeshkova, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 206-94-49; e-mail: levlp@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>)

Штанова Александра Александровна — ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; тел.: (912) 276-03-89; e-mail: alekshtanova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>)

Aleksandra A. Shtanova, Resident, Federal State Budgetary Institution “Federal Bureau of Medical and Social Expertise”, Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; tel.: (912) 276-03-89; e-mail: alekshtanova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>)

Участие авторов

Наумова В.В. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Зыков К.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Бельтюков Е.К. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Эсаулова Н.А. — сбор и обработка материала

Быкова Г.А. — сбор и обработка материала

Лепешкова Т.С. — сбор и обработка материала

Штанова А.А. — редактирование и перевод текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Naumova V.V. — study concept and design, writing and editing the article

Zykov K.A. — study concept and design, editing the article

Beltyukov E.K. — study concept and design, editing the article

Esaulova N.A. — collection and processing of the material

Bykova G.A. — collection and processing of the material

Lepeshkova T.S. — collection and processing of the material

Shtanova A.A. — editing the article and translating the article.

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.